This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Acerca de este libro

Esta es una copia digital de un libro que, durante generaciones, se ha conservado en las estanterías de una biblioteca, hasta que Google ha decidido escanearlo como parte de un proyecto que pretende que sea posible descubrir en línea libros de todo el mundo.

Ha sobrevivido tantos años como para que los derechos de autor hayan expirado y el libro pase a ser de dominio público. El que un libro sea de dominio público significa que nunca ha estado protegido por derechos de autor, o bien que el período legal de estos derechos ya ha expirado. Es posible que una misma obra sea de dominio público en unos países y, sin embargo, no lo sea en otros. Los libros de dominio público son nuestras puertas hacia el pasado, suponen un patrimonio histórico, cultural y de conocimientos que, a menudo, resulta difícil de descubrir.

Todas las anotaciones, marcas y otras señales en los márgenes que estén presentes en el volumen original aparecerán también en este archivo como testimonio del largo viaje que el libro ha recorrido desde el editor hasta la biblioteca y, finalmente, hasta usted.

Normas de uso

Google se enorgullece de poder colaborar con distintas bibliotecas para digitalizar los materiales de dominio público a fin de hacerlos accesibles a todo el mundo. Los libros de dominio público son patrimonio de todos, nosotros somos sus humildes guardianes. No obstante, se trata de un trabajo caro. Por este motivo, y para poder ofrecer este recurso, hemos tomado medidas para evitar que se produzca un abuso por parte de terceros con fines comerciales, y hemos incluido restricciones técnicas sobre las solicitudes automatizadas.

Asimismo, le pedimos que:

+ *Haga un uso exclusivamente no comercial de estos archivos* Hemos diseñado la Búsqueda de libros de Google para el uso de particulares; como tal, le pedimos que utilice estos archivos con fines personales, y no comerciales.

+ *No envíe solicitudes automatizadas* Por favor, no envíe solicitudes automatizadas de ningún tipo al sistema de Google. Si está llevando a cabo una investigación sobre traducción automática, reconocimiento óptico de caracteres u otros campos para los que resulte útil disfrutar de acceso a una gran cantidad de texto, por favor, envíenos un mensaje. Fomentamos el uso de materiales de dominio público con estos propósitos y seguro que podremos ayudarle.

+ *Conserve la atribución* La filigrana de Google que verá en todos los archivos es fundamental para informar a los usuarios sobre este proyecto y ayudarles a encontrar materiales adicionales en la Búsqueda de libros de Google. Por favor, no la elimine.

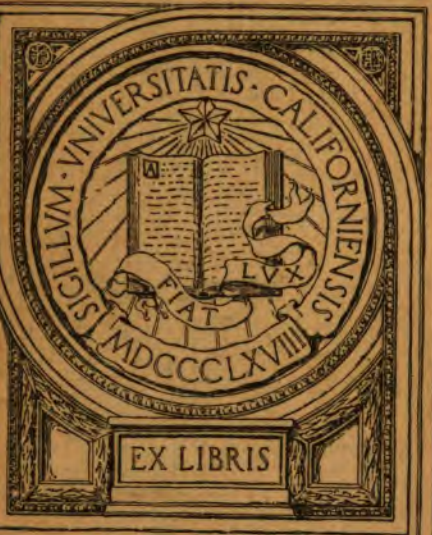
+ *Manténgase siempre dentro de la legalidad* Sea cual sea el uso que haga de estos materiales, recuerde que es responsable de asegurarse de que todo lo que hace es legal. No dé por sentado que, por el hecho de que una obra se considere de dominio público para los usuarios de los Estados Unidos, lo será también para los usuarios de otros países. La legislación sobre derechos de autor varía de un país a otro, y no podemos facilitar información sobre si está permitido un uso específico de algún libro. Por favor, no suponga que la aparición de un libro en nuestro programa significa que se puede utilizar de igual manera en todo el mundo. La responsabilidad ante la infracción de los derechos de autor puede ser muy grave.

Acerca de la Búsqueda de libros de Google

El objetivo de Google consiste en organizar información procedente de todo el mundo y hacerla accesible y útil de forma universal. El programa de Búsqueda de libros de Google ayuda a los lectores a descubrir los libros de todo el mundo a la vez que ayuda a autores y editores a llegar a nuevas audiencias. Podrá realizar búsquedas en el texto completo de este libro en la web, en la página `http://books.google.com`

UC-NRLF
$B 96 954

GIFT OF
J.C.CEBRIAN



EX LIBRIS

BIOLOGY
LIBRARY
G

LOS FERMENTOS DEFENSIVOS EN LA INMUNIDAD NATURAL Y ADQUIRIDA

R. TURRÓ

DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

LOS FERMENTOS DEFENSIVOS EN LA INMUNIDAD NATURAL Y ADQUIRIDA

SEGUNDA EDICIÓN CORREGIDA Y AUMENTADA

UNIV. OF CALIFORNIA

CALPE

1920

QR181
T8

J. C. Cebrian

UNIV. OF CALIFORNIA

IMPRENTA CLÁSICA ESPAÑOLA. GLORIETA DE CHAMBERÍ. MADRID.

UNIV. OF CALIFORNIA

I

SUMARIO: Cómo se planteó el problema de la desinfección intraorgánica en la primera época de la doctrina panspermista.—Su fracaso.—Cómo se plantea en la actualidad.—Objeto de este ensayo.

El problema de la desinfección intraorgánica se planteó en la primera época de la doctrina panspermista muy diferentemente de como ahora se plantea. El objeto perseguido era el mismo entonces y ahora. Trátase siempre de yugular o extinguir la repululación de los gérmenes malignos determinantes de la infección; pero no se concebia entonces otra manera de conseguirlo que matarlos por medio de substancias antisépticas, mientras que ahora cada día se va comprendiendo con mayor claridad que para impedir su implantación y su germinación consecutiva, o bien para extinguirlos una vez que se hayan apoderado del organismo, no hay otro camino a seguir que el de reforzar los medios naturales de defensa con que el propio organismo cuenta.

Los que ya somos viejos y hemos vivido los entusiasmos de los primeros tiempos de la doctrina panspermista, recordamos el optimismo con que se miraba el porvenir respecto a la posible curación de las enfermedades infecciosas. Las experiencias del laboratorio demostraban que los gérmenes patógenos que a la sazón se conocían eran muy sensibles a la acción de las substancias antisépticas. Su poder era en cierta manera electivo, según fueran las especies. Una dosis mínima, que no era nociva para el organismo, bastaba para impedir su germinación *in vitro*; una do-

457403

sis algo menor todavía, la consentía con formas aberrantes o involutivas; una dosis mayor los mataba en un lapso de tiempo muy corto. Y comoquiera que entonces se equiparaba el organismo vivo que se infectaba a un matraz de caldo recién sembrado y con la mayor ingenuidad se creía que, como en éste pululan los gérmenes libremente, así germinaban en aquél sin que les opusiese la menor resistencia, era natural y era lógico pensar que, con adicionar al organismo una cierta cantidad de drogas antisépticas, se obtendrían en él los mismos efectos que se observaban en el matraz de caldo. La experiencia, sin embargo, no ratificaba tan bellas esperanzas. No se acertaba con los antisépticos que debían producir sobre la pneumonía o el tifus, la peste o la fiebre puerperal, efectos análogos a los que se obtenían con el mercurio respecto de la sífilis, las sales de quinina respecto al paludismo, o las salicílicas respecto al reumatismo. En vez de acusar los enfermos la mejoría esperada, más bien se agravaban con el abandono de los preceptos estatuídos por la medicina tradicional, como si no fuese verdad que se comportasen con la misma pasividad con que se comporta el vino al acedarse bajo la acción del *mycoderma aceti* y como si mediase una distancia inmensa entre las llamadas *enfermedades del vino* y la enfermedad en los seres vivos. Evidentemente el organismo no podía ser equiparado a un vaso de cultivo.

No se renunció fácilmente, a pesar de todo, a la idea de matar los gérmenes infectantes por medios químicos. Las tentativas se renovaban a medida de los fracasos. Era la obsesión de aquellos tiempos. En prueba de ello recordaré (y esto bastará a convencernos sin necesidad de mayores ampliaciones) aquellas tan sonadas experiencias emprendidas en Berlín para la curación de la tuberculosis, que consistían en inundar el pulmón de los enfermos con fuertes soluciones de sublimado corrosivo.

Al fin la triste realidad se impuso, y tardíamente vino a reconocerse que lo primero es no dañar, principio que, aunque de orden moral, es de gran utilidad práctica, ya que difícilmente alivia o cura lo que empieza por perturbar los mecanismos normales de la vida. Abandonáronse los medios con que se pretendía resolver el problema; pero no se abandonó el problema mismo, que ha venido replanteándose en el transcurso de los años bajo nuevas formas no entrevistas ni soñadas en aquellos tiempos. Hoy disponemos de medios que impiden o dificultan la implantación y proliferación de ciertas clases de gérmenes infectantes. Organismos que nativamente son su presa fácil, pueden ser transformados en organismos refractarios con sólo reforzar hasta un cierto límite su potencia defensiva. Una vez adquirida esa máxima potencia defensiva nos es fácil transportarla a otro organismo infectado mediante una simple inyección de suero, y así es como curamos la difteria y la peste o prevenimos la explosión del tétanos. Sin necesidad de perturbar los mecanismos fisiológicos con el aditamento de substancias antisépticas, y sí más bien mediante su concurso activo, son anulados los gérmenes infectantes, neutralizadas sus influencias tóxicas. El problema que con estos nuevos procedimientos se ha resuelto ya para determinadas infecciones, es el mismo problema que se esperaba resolver por medio de la medicación antiséptica cuando para nada se tenían en cuenta las actividades fisiológicas; son los medios empleados para llegar a este fin los que han variado. En uno y otro caso se trata de desinfectar, y desinfectar quiere decir en su más lato sentido: destruir los microbios del medio en que pululan o impedir esa pululación.

¿Cómo y de qué manera vino a plantearse problema de tan magna trascendencia bajo este nuevo originalísimo aspecto? He aquí el objeto de este libro.

El estudio retrospectivo de la serie de descubrimientos, siquiera sea muy sucinto, casi indiciario, que nos han puesto en el punto de vista actualmente adoptado, a más de interesante, resulta muy instructivo. Comúnmente nos figuramos que la ciencia es obra del esfuerzo personal, y en cierta manera aislado, de los hombres eminentes que se destacan como jefes de escuela; mas los que hemos asistido al desarrollo de la doctrina panspermista casi desde su nacimiento, recordamos los hechos precedentes de que resultaron los subsecuentes, filiando unos descubrimientos de otros, y entonces advertimos que lo que de buenas a primeras parece opuesto y aun contradictorio, se concilia y enlaza en un *consensus* supremo y armónico. Lo que se sedimenta de una escuela dada no son ciertamente los puntos de vista personales o la interpretación de los hechos, sino los hechos mismos; por tales motivos siempre se comprueba que a medida que las escuelas pasan *la ciencia se hace.* Algo de esto descubriremos al historiar en sus líneas más salientes el proceso de que han nacido las teorías reinantes acerca de la inmunidad o las defensas orgánicas.

II

SUMARIO: Cómo se planteó Pasteur el problema de la vacunación.—Su teoría de la substracción.—Observación de Chauveau y teoría de la adición.—Papel que atribuye por primera vez Charrin a los productos solubles del microbio en la patogenia de la infección.—La vacunación por medio de estos productos.—Vacunación química de la septicemia gangrenosa y el carbunco sintomático.—Pasteur acepta la teoría de la adición, y en ella funda la explicación de la vacunación antirrábica.

Al observar Luis Pasteur, padre de la doctrina panspermista, que las gallinas atacadas de cólera aviar quedaban indemnes a una reinfección, y hasta al observar cómo se curaban, debió preguntarse, admirado de que así sucediese, cómo los microbios que en su organismo habían pululado dejaban de producir nuevas sementeras y cómo éstas no eran ya posibles una vez reintegrado a su normalidad. Estos animales quedan vacunados; pero *¿qué es vacunar?*

Pasteur pensó que pues los parásitos se nutren a expensas del medio en que viven, un momento ha de llegar en que han de agotar ese medio, y así como la levadura pierde su fuerza vegetativa a medida que agota el azúcar del mosto transformándolo en alcohol, y ya no es posible que la recobre si no se le añade la primera materia que utiliza como nutrimiento, así de la gallina se substraen elementos de que el microbio necesita para su proliferación, y una vez agotados queda ya estéril para una resiembra. Esta primera visión explicativa de la inmunidad es conocida con el nombre de *teoría de la substracción*. Pasteur no es-

taba muy satisfecho de ella. Insistía en repetir que la vacunación era un misterio. El grande hombre tenía ya en aquel tiempo una idea muy clara de la vida. La vida es una corriente continua de materia que se transforma, quedando siempre con la misma unidad de composición. En sus estudios sobre la cristalización había observado que el cristal roto en las aguas madres se hace el asiento de un remolino más activo de materia que lo reintegra pronto en su prístina forma, y Pasteur, con una intuición que hace honor a su genio, había comparado la vida a la regeneración de ese cristal roto. ¿Cómo, pues, los elementos celulares de la gallina no se reponen de los principios que les substraen los parásitos infectantes? ¿Cómo es que esa substracción perdura hasta después de haber recobrado el animal su perfecta normalidad funcional?

Al emprenderse en gran escala en el ganado ovino las vacunaciones anticarbuncosas, Chauveau, el venerable patriarca de la veterinaria moderna, observó que los fetos de las reses preñadas quedaban vacunados, y de esto infirió que, pues el bacilo no pasa de la madre al feto por la impermeabilidad de las barreras placentarias, lo que en realidad vacunaba era una substancia soluble que el non-nato organismo incorporaba, y no el microbio que agotaba el medio según se decía. Discutióse largamente que si pasa el microbio, que si no pasa; y tras ardua labor se convino al fin que si no hay lesiones en los tejidos placentarios y estos conservan su integridad histológica, los gérmenes no pasan. El feto, pues, se vacuna, no por lo que el germen substrae, sino por lo que el germen deja en el seno del organismo. Esta nueva explicación fué conocida con el nombre de *teoría de la adición.*

A todo esto publicaba Charrin, en una revista de farmacia, sus primeros trabajos sobre la verdadera naturaleza de la infección. Tomando como tipo del proceso infectivo

la enfermedad experimental que determina en los conejos y cobayas el bacilo piociánico, demostraba con una clarividencia a la que, en mi concepto, ni en su patria se ha hecho la justicia que merece, que no es el microbio el que determina el síndrome infectivo, sino los productos solubles que deja en el organismo. Tanto es así, que si los gérmenes malignos no dejasen en el medio en que viven esos productos, no determinarían la infección, como la inyección de cristales insolubles no determinaría efecto nocivo alguno por tóxicos que fueren.

Con demostrar, como lo hizo Charrin, la diferencia que media entre el microbio y sus productos, no sólo se puso en claro que la infección, sea general o local, es siempre de naturaleza química, sino que a la vez se pudo demostrar experimentalmente que con los productos solubles del bacilo piociánico cabía vacunar a los animales que son sensibles a su acción, confirmándose así de una manera concluyente y definitiva la tesis de Chauveau. La idea fecunda fué luego aplicada a la septicemia gangrenosa y al carbunco sintomático con los mismos resultados. La inyección a dosis masiva de los cultivos filtrados de una y otra especie a los animales de ensayo los vacunaba tan sólidamente como podía hacerlo el virus vivo.

En esa marcha ascendente y progresiva, Pasteur no podía quedar rezagado. Ocupábanle entonces sus trabajos sobre la rabia, que tanta gloria debían reportarle y tan violentas discusiones levantar. Había logrado fijar la máxima virulencia del germen lísico seriándolo por medio de pasos sucesivos a través de los conejos. Al tantear la mejor manera de atenuarlo hasta obtener una vacuna que pudiese aplicarse sin peligro a los mordidos por canes rabiosos, observó que ese virus no se atenuaba, como ocurría con los que hasta aquella fecha se conocían, con los procedimientos empleados para el caso; pero que, bajo la influencia del

aire y la desecación, disminuía considerablemente el número de gérmenes en las pulpas nerviosas donde únicamente se cultivaba. Entonces es cuando se preguntó si también en estas piltrafas subsistían los productos solubles del virus lísico, y si era posible utilizarlos para hacer refractario al individuo mordido antes de que el germen vivo se implantase en las fibras nerviosas y ganase los centros medulares y encefálicos, determinando la pavorosa explosión. Sus presunciones quedaron plenamente confirmadas. Los perros inyectados con dosis masivas de pulpas nerviosas lísicas, convenientemente tratadas, quedaban inmunes contra la rabia inoculada en el espacio submeníngeo o en el ojo.

De esta suma de trabajos y de otros coetáneos que no hay necesidad de mencionar, resultó perfectamente demostrado que el organismo no queda vacunado por haberle substraído algo que el germen requiere para nutrirse, sino por haber dejado en él, a manera de sedimento extraño, su propia substancia en estado soluble; en esta substancia reside la propiedad vaccinal.

Ya planteada la cuestión en ese terreno, parecía natural que los mismos sabios que a tal punto la habían llevado, movidos del afán del más allá, se preguntasen cómo se solubilizan los microbios en el seno del organismo y cómo su materia, potencialmente vaccinal, llega a vacunar. La vía quedaba abierta para esas nuevas investigaciones; pero al volver la vista atrás, recordando lo que pasó, advertimos que la investigación la abandona y emprende la marcha por otros derroteros, abriéndose un paréntesis entre los trabajos de que acabamos de hacer mención, y su continuación con otros trabajos afines ulteriores. ¿Qué había ocurrido?

III

SUMARIO: Aparición de Metchnikoff.—Fagocitismo.—Las defensas orgánicas explicadas con un criterio finalista. — Ese criterio es contrario al de la ciencia experimental.

En el centro mismo de la escuela francesa, tan bien preparada y orientada para emprender el estudio fisiológico de la inmunidad, aparece un hombre extraordinario que ejerce yo no sé si decir una influencia fascinadora alrededor de sí: Metchnikoff. El sabio ruso no era un fisiólogo devoto de los métodos instituídos por Cl. Bernard, ni era un químico de los que se limitan a pesar y a medir lo que componen y descomponen; no era un veterinario de los que tan gloriosamente secundaban la iniciativa de Pasteur, ni era un experimentador en el sentido estricto de la palabra: era un naturalista. Los naturalistas son excelentes observadores; pero no suelen limitarse a tomar nota de lo observado como hacen los experimentadores. Se arrogan el derecho de discurrir sobre ello desde un punto de vista puramente personal.

En 1883 había presentado Metchnikoff, en Odesa, una comunicación interesantísima en la que describía cómo ciertos organismos inferiores con sus expansiones amebiformes englobaban, sumiéndolas en el seno de su protoplasma, las partículas circundantes inertes o vivas del medio en que vivían y cómo las digerían hasta asimilarlas. Más tarde hizo extensiva la misma observación a los elementos polinucleares y mononucleares de los organismos superio-

res. Los leucocitos, más especialmente destinados por la naturaleza a la caza de los microbios, los destruyen mecánicamente, y ya una vez reducidos a cuerpos inertes los absorben, los asimilan en su interior; poco a poco se transparentan, se difuminan sus contornos, pierden la forma hasta el extremo de que la mejor tinción los hace apenas visibles, y acaba aquella materia amorfa por desaparecer totalmente. El espectáculo es curiosísimo y fácil de comprobar en la platina del microscopio. Como el hecho era innegable, de él tomó pie para explicar la defensa del organismo contra el germen infectante; esa defensa no era más que un combate entre el leucocito, que tendía a devorar al microbio, por cuya razón se le llamó *fagocito*, y el microbio, que a su vez tendía con sus productos a matar a su enemigo. Dondequiera que se implantase el germen, allí acudían los defensores para salvar al organismo de la invasión, y en tanto mayor número cuanto mayor era el peligro. De la victoria de los unos o de los otros dependía que prosperase o fuese yugulada la infección.

Allá en 1893, cuando se me dispensó el honor de recibirme en la Real Academia de Medicina de Barcelona, la emprendí briosamente en mi discurso de entrada contra la teoría fagocitaria, que estaba entonces en su apogeo. Con una vehemencia que los muchos años transcurridos de entonces acá han enfriado, decía yo, entre otras cosas quizá de más substancia, que explicar las defensas por la vigilancia y el denuedo bélico de los leucocitos, siempre aprestados a la lucha acudiendo al sitio amenazado, era hacer un símil con la defensa de una ciudad por medio de la organización de un cuerpo de policía. A un símil literario no se le puede atribuir el valor de una teoría científica. El hecho fagocitario es indubitable; pero al buscarle una finalidad, suponiendo que los leucocitos han sido creados providencialmente por la naturaleza para preservar al organismo de una invasión

enemiga o limpiarlo de gérmenes cuando han pasado sus fronteras, es discurrir de un modo muy diferente de como se discurre en los dominios de la ciencia experimental. A la vista de un hecho nuevo, el investigador no se pregunta nunca por el objeto con que fué creado, ni qué se propuso la naturaleza; sin prejuzgar de intenciones, se pregunta únicamente por las condiciones que determinaron su aparición, y nada más; pensar de otro modo es desviarse del camino recto y viciar el criterio que informa al método experimental. La aprehensión y digestión fagocitaria constituyen de sí un descubrimiento de una valía inestimable. Con él se han aclarado cuestiones obscurísimas de mucha importancia; mas utilizar un hecho, irrebatible de puro demostrado, como un medio para montar un conjunto de razonamientos con que explicar sistemáticamente otros hechos no inferidos de la observación, sino deducidos de aquéllos, es dar por supuesto que las cosas son conforme se imaginan, cuando es la pura verdad que las cosas son conforme la observación impersonal las presenta a los sentidos.

IV

SUMARIO: Propiedades bactericidas descubiertas en el suero sanguíneo. —Orígenes que Metchnikoff atribuye a las substancias bactericidas.—Observación de Roux.—Suero no bactericida para el germen que determina una infección a la que es refractario el animal.—Cómo el suero de la sangre del perro, que no es bactericida para el B. anthracis, pasa a serlo.—La escuela humoral y la escuela solidista no tienen razón de ser dentro de un recto criterio fisiológico.—Pluralidad de origen de las alexinas señalada por Ehrlich.—Bacteriolisinas obtenidas con la maceración salina de la pulpa esplénica, renal, hepática, ganglionar, nerviosa, etc.—Bacteriolisinas del jugo tiroideo y muscular obtenidas por medio del prensado. — Liberación *in vivo* de las bacteriolisinas por medio de las inyecciones salinas.—Medición de la plasmolisis determinada por estas inyecciones por medio de la crioscopía.—No se comprueba la bacteriolisis en los tejidos vivos con la inyección parenquimatosa de cultivos, excepción hecha del riñón para con el vibrión colérico. — Conclusiones.

Mientras en Francia y buena parte de Alemania se agotaba el tema del fagocitismo descubriéndose hechos nuevos (cabe apuntar como de los más salientes el de Bordet, respecto de la quimiotaxia de los leucocitos) que lo expurgaban del aparato novelesco con que había venido al mundo, Fodor, de la escuela de Flügge, descubría un hecho de la más alta importancia. Diluía un cierto número de gérmenes en una cantidad de suero sanguíneo e inmediatamente procedía a su dosado. Transcurrido un corto tiempo, volvía a contar el número de gérmenes contenidos en el suero, sembrando la misma cantidad que anteriormente, y comprobaba que ese número había disminuído. Repetida la operación otra y otra vez, la disminución seguía acusándose invariablemente hasta un cierto límite, pasado el cual los

gérmenes volvían a proliferar. Del experimento se desprendía una conclusión terminante: *el suero sanguíneo contiene una substancia bactericida.* Buchner, al reemprender estos estudios para comprobarlos y ampliarlos, la consideró como protectora del organismo, y por esta razón la denominó *alexina.*

El nuevo descubrimiento no llegó a Francia directamente: llegó por la vía inglesa. Hizo Duclaux en los *Anales del Instituto Pasteur* un resumen magistral de los trabajos de Nuttall sobre este punto, y así se vino en conocimiento de que, con la propiedad bactericida de que gozaban los humores, el organismo contaba con un medio de delensa más poderoso que el que le confería el fagocitismo leucocitario.

Comoquiera que con eso se mermase la soberanía que venía ejerciendo la teoría fagocitaria, Metchnikoff, en vista de un hecho tan incontestable, supuso que las propiedades bactericidas que poseía el suero sanguíneo procedían de los leucocitos cuando al morir sufrían una citolisis. A estas substancias, accidentalmente suministradas a los humores por este mecanismo, las llamó *citasas.* Mas para que estas citasas pudiesen pasar del seno del leucocito al suero sanguíneo mediante su previa citolisis, era menester demostrar que en él preexistían, y el sabio ruso, con una habilidad técnica admirable, demostró que el protoplasma leucocitario contenía enzymas que digerían los cuerpos microbianos englobados: estos enzymas eran liberados cuando la masa celular se disolvía *post mortem* en el medio en que poco antes vivía. Así se explicaba el origen de la substancia bactericida en los humores sin quebranto alguno para la teoría fagocitaria. Se trataba, en suma, de un fenómeno eventual, que en condiciones fisiológicas no existía: dentro de estas condiciones la defensa estaba encomendada pura y exclusivamente a las células leucocitarias.

Tal es la explicación que dió del hecho nuevo Metchnikoff, para salvar su tesis de la ruina; faltaba demostrar que esta explicación era verdadera.

Roux, que hasta entonces había guardado una actitud expectante sobre este punto, vino en apoyo de la nueva interpretación aduciendo la observación de que la sangre *post mortem* era más bactericida que la recién extraída del organismo vivo, lo cual tendía a demostrar, bien que de una manera indirecta, que cuanto favorecía la fagolisis leucocitaria acrecentaba la potencialidad bactericida de los humores sanguíneos. Por su parte Metchnikoff hizo esfuerzos heroicos para demostrar que el plasma sanguíneo *in vivo* no era bactericida, sin que pudiera conseguirlo. Como le fallase el intento, apeló a otros medios para llegar a los mismos resultados. Sabido es que hay animales refractarios naturalmente a una determinada infección, sin que el suero que de ellos se extrae sea bactericida. El perro, por ejemplo, es refractario a la carbuncosis, a pesar de que su suero no ejerce acción alguna sobre los bacilos que en él se diluyen. Si, pues, no es ese suero lo que mata los gérmenes inoculados, ¿qué es lo que preserva al animal de la infección? Dados los términos en que se plantea la cuestión, la lógica nos impone una conclusión favorable al fagocitismo. Los hechos, sin embargo, y mucho más uno tan fundamental para la teoría como éste, no deben ser demostrados por medio de argumentos. Metchnikoff observa *ad probandum;* no adapta su modo de pensar a lo que de sí arroja la observación: utiliza lo observado como un medio para demostrar lo que ya lleva *in mente* prejuzgado.

Muchos años ha, cuando estos problemas se ventilaban en el mundo de la ciencia, quise por curiosidad probar si el suero sanguíneo de los perros era realmente tan inerte como se aseguraba. Advertí al comprobarlo que ese suero era muy claro, llevando en disolución escasísima cantidad

de materia albuminoide, al revés de lo que pasa con el suero humano, el de carnero o buey, y, sobre todo, con el suero de conejo. Como presenta el aspecto de una simple solución salina, y como observase además que el coágulo se forma con mucha rapidez inmediatamente de practicada la sangría, pensé que era posible que la retracción de la masa impidiera el paso de las substancias plasmáticas al suero, y que ésta podía ser la causa de que no fuese bactericida. Para persuadirme de la exactitud de mi presunción, tiraba el suero y sumergía el coágulo en una disolución salina al 1 por 100, o bien maceraba la sangre inmediatamente de coagulada en la misma solución durante uno, dos o más días. En estas condiciones, el suero obtenido era más rico en substancias plasmáticas, y se manifestaba fuertemente bactericida para el *B. anthracis*. Estos primeros ensayos me llevaron como de la mano a emprender una serie de trabajos que me han ocupado durante largos años.

Cuando se descubrieron las propiedades bactericidas del suero sanguíneo, nadie se propuso de momento averiguar si esas propiedades eran propias o nativas de ese suero o procedían de los elementos celulares. Fué Metchnikoff quien planteó esta cuestión, resolviéndola en el sentido que hemos indicado anteriormente; y así es como contrapuso *la teoría celular* de las defensas orgánicas a *la teoría humoral*, formándose con ello dos escuelas antagónicas. Mas dentro de un sano criterio fisiológico, ajeno a todo prejuicio, el problema no debía ser planteado en esta forma. El suero sanguíneo es un producto obtenido en la vasija donde se recoge la sangre mediante la separación de las partes líquidas de las sólidas, y esa porción líquida puede ser más o menos rica en elementos sólidos, según la cantidad que de ellos lleve disueltos, y según se filtre en mayor o menor cantidad a través del retículum del coágulo. De ahí que el suero sea *un producto artificial;* fisiológicamente

hablando, el suero no existe; lo que sí existe es lo que conocemos con el nombre de plasma o *medio interno*. En el medio interno cabe distinguir una parte líquida, de composición fundamentalmente salina, que lleva en suspensión ciertos elementos celulares y lleva en disolución substancias plasmáticas procedentes de todos los tejidos como productos de su desintegración metabólica. Restablecido en esta forma el recto y natural sentido de las cosas, cuando la llamada escuela humoral sostiene que el suero sanguíneo goza de propiedades bactericidas, lo primero que se ocurre preguntar, inspirándose en un buen criterio fisiológico, es lo siguiente: ¿qué es lo que del suero es bactericida? ¿Los plasmas procedentes de la desintegración celular? ¿Los productos vertidos por las secreciones internas? ¿Los productos reabsorbidos de las secreciones externas? ¿Los productos resultantes de la fagolisis leucocitaria? Planteada así la cuestión, ni la teoría humoral ni la teoría celular tienen ya razón de ser. El *solidismo* y el *humorismo* son concepciones de otros tiempos. En el estado actual de la ciencia, lo que llamamos propiedades de los humores presupone la actividad celular; lo que llamamos propiedades de los elementos celulares presupone a su vez cierta composición en los humores, sin la que su actividad anabólica resultaría imposible; un factor es indisociable del otro.

Habida cuenta de esa concepción realista del medio interno, se comprende hasta qué punto procedió con justicia P. Ehrlich al desentenderse de la sutilísima tesis de Metchnikoff, señalando a las alexinas una pluralidad de origen. Es arbitrario suponer que únicamente pueden suministrarlas al medio interno los leucocitos fagolizados; lo natural es admitir que lo mismo pueden proceder de la glándula tiroides, del epitelio renal, del tejido muscular, de la más humilde fibra de tejido conjuntivo, que del leucocito, y no sólo por fagolisis, sino como producto de una des-

integración catabólica simplemente. La tesis opuesta a esta sana concepción fisiológica, a más de insostenible, es indemostrable. Si al sangrar al animal y al recoger en una vasija lo que constituía en el organismo vivo lo que llamamos medio interno, observamos que al escindirse hasta cierto punto (muy variable, según los casos) la parte líquida de la sólida, la primera acusa propiedades bactericidas, ya sabemos que estas propiedades dependen de substancias desprendidas de los elementos celulares, sin que exista razón alguna que justifique la pretensión de la escuela humoral.

El enunciado de Ehrlich respecto a la pluralidad de origen de las alexinas, inspirado en el buen sentido, ha sido por mi parte objeto de numerosos trabajos de comprobación experimental, publicados durante los primeros años del siglo actual (1).

Así como el macerado en agua salina del coágulo de sangre de perro suministra al vehículo por plasmolisis substancias bactericidas, así macerando de la misma manera tejido hepático, esplénico, renal, reducidos a pulpa previamente, se obtiene, a las veinticuatro horas, una solución enérgicamente bacteriolítica. Incorporando a unos 5 ó 10 c.c. de esta solución 0,50 ó 1 gramo de cultivos frescos de *B. anthracis*, se observa que en el espacio de uno o dos días

---

(1) R. Turró, *Zur Bakterienverdauung (Centralblatt für Bakteriologie*, 1900, página 173, 1902, núm. 2).—*Ursprung und Beschaffenheit der Alexine (Berliner klinische Wochenschrift*, 1904, núm. 38).—*Beitrage zum Studium der natürlichen Inmunitat (Centralblatt für Bakteriologie*, 1904, núm. 1).—*Der Mechanismus der natürlichen Inmunitat auf physiologischer Grundlage*, R. Turró y A. Pi Suñer. *(Deutsch Aertze Zeitung*, 1 noviembre 1905).—*Sur les propriétés bacteriolitiques des tissus*, R. Turró y A. Pi Suñer; *XVI Congrès international de Médecine*, Budapest, 1909.—*Las bacteriolisinas naturales*, R. Turró y A. Pi Suñer, *Congreso de Zaragoza.—Sur l'origine tissulaire des bacteriolisines (V Congrès des Physiologie; Heidelberg*, 1912.—*Les bacteriolisines naturelles (Société de biologie)*, París, 6 junio 1908.—*Origine et nature des alexines. (Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1903, núm. 51).—G. Pittaluga: *Poteri di digestione battérica nei liquidi e tessuti orgánici* (Policlínico, Roma, sez. prat., 1903).

a la temperatura de 35° se funden casi en su totalidad, dejando como residuo un moco perfectamente soluble en agua alcalinizada debidamente con sosa. Conviene que el experimento se haga en condiciones anaerobias, porque el oxígeno destruye fácilmente la potencia de las alexinas.

Los ganglios linfáticos, la medula de los huesos, la pulpa nerviosa, ceden con dificultad al vehículo disolvente sus substancias bacteriolíticas; mas, conservando la maceración anaerobiamente durante veinte días, al ensayarlos sobre el *B. anthracis* se observa que su acción es poderosa entonces y más enérgica que la de los anteriormente citados.

Hay tejidos, como el muscular o el de la glándula tiroides, cuyo prensado suministra directamente un jugo no coagulado muy rico en bacteriolisinas. Basta filtrar a través del cubreobjetos una gota de jugo tiroideo sobre una preparación de B. vírgula, tal como se hace para obtener la reacción aglutinante, para observar *de visu* que el contacto del jugo con el microbio determina inmediatamente su transformación globular, tal como se ve en el llamado fenómeno de Pfeiffer, y su rápida y total fusión. Sobre el bacilo carbuncoso, el eberthiano, el *coli-comune*, etc., esa digestión no es tan activa ni rápida: requiere un día de estufa para que se consuma con uno y otro jugo.

La dificultad con que se tropieza para llevar a cabo estos experimentos estriba en impedir que los macerados se pudran. Los antisépticos suelen anular la acción de los enzimas bacteriolíticos; el único de cuantos he ensayado que no parece ejercer acción sobre ellos, ni saturando el vehículo, es el fluoruro sódico. La adición de esta sal a los macerados facilita en gran manera la comprobación de los hechos apuntados.

Séame permitido, al llegar a este punto, referir un episodio personal. Hizo Besredka un extracto muy fiel y bastante extenso de estos trabajos en el *Boletín del Insti-*

tuto Pasteur cuando fueron publicados en el *Berliner Klinische Wochenschrift* y en el *Centralblatt für Bakteriologie,* y como discrepasen tan radicalmente del criterio que informaba los de Metchnikoff, con fina ironía ponía en duda en el párrafo final mis aserciones, terminando con esta frase: *dont acte.* Acababa de leer el referido *compte rendu* con el desconsuelo que es de suponer, cuando el cartero puso en mis manos una carta de Calmette, director del Instituto Pasteur de Lille, en la que me daba cuenta de que todo lo había comprobado punto por punto.

Es fácil comprender, dejando esto aparte, que la liberación *post mortem* de estos enzimas en los macerados *in vitro* es en el fondo análoga a la que tiene lugar en el organismo vivo. De la misma manera que la aparición de la glucosa *post mortem* en el hígado obedece, en el célebre experimento de Cl. Bernard, al mismo mecanismo a que responde *in vivo*, así también las bacteriolisinas obtenidas con la maceración de los tejidos responden a mecanismos fisiológicos análogos a los que determinan su liberación al medio interno. Con la valiosa colaboración de Pi y Suñer llegamos a demostrar que esta proposición es absolutamente cierta.

Todos sabéis que el conejo está dotado de tan escasas resistencias para el carbunco, que sucumbe en el espacio de tres días a la inoculación del virus. Pues bien: inyectando a estos animales suero salino isotónico a la dosis de 100 gramos por kilogramo, es de creer que, en el espacio de veinticuatro horas, una cantidad tan enorme de solución disolvente determinará en ellos una plasmolisis enérgica que enriquecerá al medio interno de bacteriolisinas, acrecentándose con ello el poder defensivo del organismo. Así sucede, en efecto. Inoculado el virus, una vez transcurrido ese tiempo, el animal no muere, como muere el conejo testigo, comportándose como si fuera refractario a la terrible

septicemia. Ese estado de inmunidad es transitorio. Transcurridos dos o tres días de haber recibido la inyección salina, el sujeto recobra su tónica normal, volviendo a su estado natural, y si entonces se le inocula el virus, muere como los testigos.

Comentando estos hechos, Lepine emite la opinión de que no se trata de un fenómeno de plasmolisis pasiva tal como la imaginamos nosotros, sino más bien de un fenómeno de excitación celular. Es posible que el mecanismo de esa liberación de substancias plasmáticas no tenga lugar en el organismo vivo tal como se efectúa en los macerados *in vitro;* sobre lo que no cabe duda es que el ingreso de estas substancias en el medio interno es un hecho. Este hecho es demostrable directamente por las mediciones crioscópicas. No creo oportuno referir aquí los detalles del experimento, que pueden leerse en las memorias publicadas (1); únicamente apuntaré la conclusión capital. La concentración molecular del medio interno aumenta notablemente a las veinticuatro horas de haber inyectado a los perros suero salino a la dosis de 100 gramos por kilogramo. La plasmosis es, pues, evidente, y si con ella coincide un acrecentamiento en las energías defensivas del sujeto, no es menos cierto que las bacteriolisinas liberadas son indisociables de esos mismos plasmas, de origen pluricelular, que ingresan en el medio interno.

Ya una vez demostrado con estos trabajos propios que las defensas orgánicas son más poderosas de lo que permitían imaginar la teoría fagocitaria y la teoría humoral, pretendimos averiguar si era posible sorprender de *visu* la fusión, o sea la citolisis de los microbios o bacteriolisis

---

(1) *Der Mechanismus der Natürlichen Inmunität auf physiologischer Grundlage.—Centralblalt f. Bakteriologie,* tomo 39, 1905.
Journal de Physiologie et de Path. Générale, 1905, núm. 5.

en el seno mismo de los tejidos vivos. En esta empresa nos han precedido muchos investigadores; la bibliografía en este punto es copiosísima. Los resultados conseguidos con estos trabajos son litigiosos y escasamente convincentes; los nuestros tampoco nos dejaron satisfechos. Inyectando en el parénquima hepático y pulmonar de los perros cultivos muy densos de *B. anthracis* o de *B. virgula* y examinando de hora en hora las transformaciones morfológicas que experimentaban, haciendo al efecto las debidas preparaciones, no pudimos comprobar de una manera ostensible que los gérmenes inyectados se fundiesen o siquiera que su protoplasma fuera atacado. Al cabo de seis horas se observa en el tejido hepático una capsulación muy visible en algunos cuerpos bacilares y una degeneración granular en su protoplasma; pero al lado de estos bacilos se observan otros que conservan su perfecta integridad morfológica. Con estos estudios se saca la impresión de que el número de los gérmenes disminuye notablemente, ya que se inyectan en gran cantidad y se encuentran relativamente pocos al recoger con un tubo capilar la materia a examinar en el sitio mismo de la inyección; mas esta disminución es aparente, porque la masa parenquimatosa es como una esponja, y, por suave que sea la inyección, el contenido se difunde prodigiosamente.

Sólo en un caso pudimos asistir al espectáculo de la fusión bacteriana en el organismo vivo. He aquí, descrito en cortas palabras, el dispositivo del experimento ideado por Pi Suñer. Se pone un riñón y el correspondiente uréter de un perro al descubierto y a ese uréter se enchufa un largo tubo de cristal por el que se corre la orina que va goteando por la extremidad libre. En estas condiciones, con la mayor suavidad posible se inyecta en la substancia cortical del riñón, por debajo mismo de la cápsula, un cultivo muy denso de vibrión colérico. La inyección determina inme-

diatamente una inhibición secretoria que dura poco, y cuando se restablece la secreción, al cabo de dos minutos ya se observa que las abundantes vírgulas contenidas en las gotas de orina han sufrido la transformación globular en su casi totalidad y están en pleno período de fusión. Ese fenómeno es más activo en el riñón normal de los perros que en el peritoneo de las cobayas inmunizadas según el método de Pfeiffer; mas los plasmas renales, tan activos sobre el vibrión, no ejercen acción alguna sobre el bacilo de Eberth, el *coli,* el *anthracis* y otros.

En resumen, puesto que nos faltaría espacio para substanciar más interesantes materias, ante una crítica severa no cabe explicar las propiedades bactericidas de los humores por la simple fagolisis leucocitaria, como pretendió Metchnikoff. Las defensas orgánicas en estado natural son incomparablemente más poderosas de lo que el sabio naturalista imaginara con su visión limitada del problema. No son sólo los leucocitos los que proveen a estas defensas: son todos los elementos celulares los que contribuyen a las mismas, bien que en grado distinto según sean ellos, creando al efecto substancias zimóticas que atacan los cuerpos bacterianos y los disuelven. A estas substancias, sobre cuya naturaleza reina todavía una densa obscuridad, nosotros las llamamos *bacteriolisinas naturales.* Hoy se empieza a reconocer su existencia. Martín Halm en el «Handbuch der pathogenen Mikroorganismen» de Kolle y Wassermann, nos discute la prioridad de su descubrimiento citando en primer término la memoria de Albarco-Beretta, publicada en *Lo Sperimentale* en 1908, mientras que nosotros desde hace veinte años venimos estudiándolas.

V

SUMARIO: La vacunación química concebida como esterilización del terreno.—Propiedades descubiertas en el suero de los animales vacunados.—Caracteres de las bacteriolisinas creadas con la inmunidad adquirida.—Las antitoxinas.—Descubrimiento de la sueroterapia.—Sueros citolíticos.—Aptitud digestiva que adquiere el organismo para todos los cuerpos extraños que le son importados, sean albuminoideos, hidrocarbonados o grasas.—Transformación de las substancias extrañas importadas al seno del organismo en substancia propia.--La inmunidad como el resultado de la nutrición por medio de productos microbianos.

Los trabajos de que acabo de hacer sucintamente memoria fueron llevados a cabo durante el primer quinquenio del presente siglo; pero ya desde algunos años antes la investigación se había desinteresado de estas cuestiones persiguiendo problemas de más urgente solución y de interés más palpitante, por ser de aplicación práctica más inmediata. Apuntaremos los hechos más principales que plantearon estos problemas y los datos que permitieron en buena parte resolverlos.

Decíamos anteriormente que la escuela fagocitaria había desviado la investigación de su curso regular, intercalando un largo paréntesis entre los primeros hechos descubiertos respecto a la naturaleza química de la vacunación y los que vinieron después a completarlos.

Se había llegado a demostrar con claridad meridiana que en los productos solubles del germen infectante radicaba la propiedad vaccinal; mas ¿cómo con la adición de estas nuevas substancias se vacunaba el organismo? ¿Cómo se reforzaban sus naturales defensas? He aquí un problema

que no llegó a plantearse en la nación vecina. Pareció que con esa adición se había solamente modificado el terreno orgánico, pasando de fértil que era a infértil para una nueva sementera, de una manera equiparable a la de un tubo de agar sembrado de bacteridia que queda estéril para una resiembra si previamente es raspado el primer cultivo. Como en este tubo queda algo que se opone a la vegetación del bacilo, así queda en el organismo una *matière empêchante* que le hace refractario a una nueva infección, y esa es la idea, indistinta y vaga, que se tenía de la vacunación. La idea, sin embargo, de un terreno fértil o infértil, fecundo o esterilizado por la adición de productos microbianos, no es suficiente para explicar las reacciones que el organismo inmunizado acusa, y en efecto ha sido abandonada. A nosotros, de todos modos, se nos figura que el descrédito en que ha caído es exagerado, pues hay que tenerla muy en cuenta para explicar la indemnidad local de que gozan ciertos tejidos, como la boca, los intestinos, etc., contra las masas microbianas que con ellas conviven, y para explicar la inmunidad misma, conforme veremos a su debido tiempo.

Esto aparte, la presencia en el seno del organismo de la materia soluble procedente de los gérmenes crea reacciones de defensa contra esta materia que en estado natural sólo existen en mínimo grado.

En este punto la luz vino de Alemania. Con la adición en el seno del organismo de los productos microbianos se descubrió que el suero de los animales que con ellos se vacunaban adquiría propiedades bactericidas incomparablemente más activas que las que poseía antes; estas propiedades no se extienden a cuantas bacterias ataca el suero normalmente, sino que ejercen su acción únicamente sobre la especie bacteriana que suministró la primera materia vaccinal. Inyectad cultivos de difteria a un animal, cultivos de tétanos a otro, cultivos de vibrión colérico a un tercero,

y comprobaréis que el suero de cada uno de estos animales es diferenciadamente más activo para cada uno de los gérmenes que respectivamente suministraron la materia vaccinal, sin que haya aumentado para los demás. Si aumentáis progresivamente la dosis de esa primera materia, hiperinmunizando los animales, comprobaréis a la vez que, correlativamente, aumentan esas propiedades siempre de una manera específica, siempre de una manera diferenciada para las especies que suministraron la substancia vaccinal, y de esta observación concluiréis que existe un lazo causal invariable y constante entre su ingreso en el organismo y la aparición de esa reacción viva. Indudablemente se han creado en el seno de este organismo fermentos que antes no había; a esos fermentos nuevos se les denominó *bacteriolisinas*. Nadie se preguntó en el primer momento acerca de los orígenes de esos fermentos defensivos, ni se inquirió si eran los mismos fermentos que ya preexisten en el suero normal convenientemente reforzados; los hechos se admitieron tal como de buenas a primeras y de una manera inmediata los exhibía el experimento, y pues el suero del animal inmunizado acusaba específicamente una función zimótica que antes no poseía, se dió por supuesto que esa función era nueva y había sido creada con los procesos de que resulta la inmunidad adquirida.

Con el acrecentamiento de las actividades bacteriolíticas del suero coincide a la vez el acrecentamiento de la potencia neutralizante del organismo contra las toxinas microbianas, como si, a más de haber adquirido la aptitud de digerir con mayor rapidez y energía los gérmenes malignos, hubiese adquirido también la aptitud de defenderse mejor de sus productos solubles. Mídase la dosis mínima de toxina diftérica que se necesita para matar un peso dado de cobaya; si se mezcla con suero normal y se inyecta al animal, lo matará de la misma manera que si se inyecta sola

o diluída en agua; mas si se mezcla con suero de un animal inmunizado con ese producto microbiano y se inyecta como antes, ningún efecto nocivo determina. Lo que era tóxico deja de serlo, y pasa a ser antitóxico. No nos detengamos a averiguar cómo y de qué manera tiene lugar esa neutralización química, ya *in vitro*, ya en el seno del organismo; limitémonos a hacer constar el hecho y hagamos constar además que la potencia antitóxica crece en el medio interno y en el suero que de él se extrae, dentro de ciertos límites, con el grado de inmunización del animal, de suerte que también en este punto cabe establecer un lazo causal entre los productos microbianos inyectados y esa reacción antitóxica que el organismo ulteriormente acusa.

El descubrimiento de la sueroterapia se desprende espontáneamente de estos precedentes. Tal como comprobamos *in vitro* el acrecentamiento de las propiedades bacteriolíticas del suero procedente de un animal hiperinmunizado, la comprobamos a la vez cuando importamos a un organismo infecto una dosis suficiente de ese suero. Con él aumentamos pasivamente y de una manera transitoria su potencia bacteriolítica, suministrándole medios de defensa con que poco antes no contaba, y henos aquí en presencia de un desinfectante intraorgánico inútilmente buscado en otros tiempos en la química propiamente dicha.

Véase, pues, como la adición de los productos microbianos en el organismo no vacuna por esterilizar pasivamente el terreno, sino por determinar reacciones de naturaleza fisiológica que acrecientan poderosamente sus energías defensivas. El organismo no permanece indiferente ante esos cuerpos extraños que le fueron importados, antes bien, lentamente adquiere la facultad de transformarlos como adquiere la aptitud creciente de actuar sobre los elementos morfos de que proceden, digiriéndolos hasta re-

ducirlos a materia soluble. Diríase que asistimos aquí al mismo espectáculo que nos ofrece el estómago cuando, por medio de sus jugos, disocia hasta disolverlos, los haces de fibras musculares o briznas de tejido conjuntivo.

La aptitud digestiva que se desarrolla con respecto a los microorganismos a medida que son inyectados a dosis progresivamente crecientes, se adquiere a la vez con respecto a todos los elementos celulares, a condición de que sean extraños al organismo al que se inyectan. Inyectad a un animal sangre de otro animal de la misma especie, y nada le pasa; mas si le inyectáis sangre de un sujeto de distinta especie, observaréis que su suero ejerce una acción disolvente sobre los hematíes del primero, tanto más pronunciada cuanto más alto sea su grado de inmunización. Estas hemolisinas representan para los glóbulos rojos del primer animal el mismo papel que las bacteriolisinas para los gérmenes con que el animal fué vacunado. Inyectad tejido renal de la especie *b* a un animal de la especie *a*, y alcanzada su inmunización, advertiréis que el suero *b* es nefrotóxico para *a*. Lo propio comprobaréis con el tejido hepático, tiroideo, etc. Los sueros citolíticos ejercen una acción atrofiante diferenciada sobre los elementos celulares que suministraron la primera materia y no sobre los demás. Esa acción electiva es tan manifiesta, que si elaboráis un suero citolítico con elementos leucocitarios, y otro con elementos espermáticos, comprobaréis que bajo la acción del primero se inmovilizan casi instantáneamente los glóbulos blancos, y bajo la acción del segundo los espermatozoides.

Ni los microorganismos ni los elementos celulares homogéneos que integran los distintos tejidos, determinan esas nuevas reacciones fisiológicas en el organismo al que son inyectados, por ser morfológicamente diferenciados, sino por estar compuestos de substancias específicamente distin-

tas. Así hemos visto que los productos solubles de los gérmenes determinan análogos efectos que los elementos morfos; que los jugos celulares obran como las propias células. Lo que pasa con las bacterias, con el tejido hepático, renal, esplénico, etc., pasa también con productos amorfos como la abrina, la ricina, la clara o la yema del huevo, y, extendiendo a más dilatado campo la observación, pasa también con toda clase de moléculas heterólogas o extrañas al organismo, sean de estructura tan complicadísima como la de los proteicos, o pertenezcan a las series ternarias, de construcción relativamente más sencilla, como los hidratos de carbono o las grasas.

Todos estos cuerpos se hacen solubles en el seno del organismo, y con el cambio de estado físico coinciden modificaciones profundísimas en su composición química. Son todas las substancias, sean del orden que fueren, ingresadas por la vía parentérica, las que a una fecha relativamente corta determinan reacciones equiparables a las que determinan las inmunígenas respecto a la vacunación; pero es así a condición de que hayan pasado a formar parte integrante de la materia viva que se nutrió con ellas. Lo que fué ingresado como materia extraña es incorporado como materia propia, lo que fué inerte es transformado en plasma vivo. Al renovarse esos plasmas con esos materiales, acusan propiedades con respecto de los mismos de que antes carecían. No son únicamente los productos solubles del bacilo diftérico o sus cultivos los que al ser inyectados al caballo a dosis progresivamente crecientes, determinan en el organismo reacciones antitóxicas y reacciones bacteriolíticas específicas; lo son a la vez todos los productos heterólogos de composición más o menos compleja y aun la de aquellos que por la relativa simplicidad de su composición no difieren grandemente de la estructura de los cuerpos minerales. Mas para que ello tenga lugar es indis-

pensable que hayan modificado los procesos nutritivos, renovando las substancias desgastadas con estas otras substancias, asimilándolas, en suma, como si las nuevas propiedades que acusan los organismos vacunados tuviesen su origen en esa modificación química que han experimentado los plasmas. Conocemos esas nuevas reacciones en los grandes procesos de la inmunidad adquirida, y sabemos, además, que esa inmunidad se consigue con sólo alimentar la nutrición con substancias inmunígenas; pero hasta estos últimos tiempos no nos hemos dado cuenta de que fenómenos análogos ocurren con la simple inyección de ciertos hidratos de carbono. Yo apuntaré, como ejemplar vivo de estas reacciones, un experimento de Abderhalden, sugestivo por su sencillez, en demostración del hecho, como pudiera recordar otros. Mezclad a una cantidad de plasma hemático de perro una disolución de azúcar de caña, y por el método óptico no observaréis que sea modificado; mas si inyectáis cierta cantidad del mismo hidrato de carbono al torrente circulatorio y observáis lo que ahora sucede en el plasma del mismo animal que antes permanecía indiferente ante la substancia extraña, comprobaréis, al cabo de poco tiempo, que la rotación decrece, aproximándose cada vez más al cero, lo rebasa luego y persiste la desviación a la izquierda. En el plasma ha aparecido una invertina que ha disociado la molécula glucosalevulosa. Al cabo de catorce días de haber inyectado la substancia extraña, todavía se acusa su presencia. Es más que probable que de inyectar espaciadamente la solución, como lo hace el inmunólogo con sus cultivos, esa propiedad reaccional persistiría indefinidamente.

Dentro de su máxima simplicidad, comparada con los procesos de la vacunación, ¿no se descubre una analogía profunda entre esa reacción y las reacciones de la inmunidad? Ese disacárido, que flotaba en el seno de los humores

como un cuerpo extraño, tan inofensivo como indiferente, a las veinticuatro horas de haber sido inyectado ha influenciado a la materia viva, no nos preguntemos cómo, y es esa materia viva la que liberó de sí en los humores circulantes una invertina que desengancha sus moléculas. Suprimid esa influencia previa, esa condición preestablecida, y lo que es ahora estímulo de la materia viva, le pasaría entonces inadvertido.

Véase, pues, cómo son las substancias extrañas ingresadas por la vía parentérica las que determinan reacciones especiales sobre las mismas al ser incorporadas en los plasmas y elevarse su potencial al potencial energético de materia viva; véase cómo es la nutrición alimentada con substancias inmunígenas la que crea las reacciones de la inmunidad; y cómo aquella primera intuición de Chauveau, por la que venimos en conocimiento de que lo que vacuna es lo que el microbio deja en el organismo, va tomando carne de realidad a medida que vamos descubriendo, etapa por etapa, que lo que el microbio deja se transforma en nutrimiento, pasando a ser la inmunidad un nuevo capítulo de la Fisiología que podría titularse así: *nutrición por los productos microbianos.*

El problema, pues, de la inmunidad adquirida presupone la resolución de un problema más alto por ser de índole fisiológica, a saber: como nutren las substancias extrañas ingresadas por la vía parenteral. Después de esto queda abierto a una investigación ulterior el arduo problema de cómo la nutrición alimentada con substancias inmunígenas da lugar a las reacciones propias de la inmunidad.

VI

SUMARIO: Las transformaciones químicas que experimentan los productos microbianos nos son desconocidas.—Valor de la teoría de las cadenas laterales aplicada por P. Ehrlich a la nutrición inmunígena.—Punto de partida de esta teoría.—Finalidad de las digestiones gastrointestinales.—Finalidad fisiológica de los fermentos defensivos.—Identificación de las bacteriolisinas con los fermentos defensivos.—Reforzamiento de las bacteriolisinas específicas en presencia del antígeno y modificaciones físicoquímicas que en él determinan.—La nutrición por los cuerpos inmunígenos según la teoría de Ehrlich. Falsedad del hecho sobre que esta teoría se funda.—Concepto general de la digestión según Abderhalden.—La inmunidad adquirida considerada como el resultado de la nutrición por los cuerpos inmunígenos o como el resultado de la digestión de estos cuerpos.—Cómo la toxina es transformada en nutrimento.—Función antitóxica que resulta de la acción de los fermentos defensivos sobre la toxina.—Naturaleza de esta función.

Identificados los procesos de que resulta la inmunidad adquirida con los procesos generales de la nutrición, el ideal de la investigación consistiría en la determinación de las integraciones o desintegraciones de que son objeto los productos microbianos en el seno del organismo; mas ese ideal, dado el estado de nuestros conocimientos, se divisa tan lejos, que, hoy por hoy, es inaccesible. Nosotros no conocemos los productos microbianos por su composición, ni siquiera de una manera imperfecta, como conocemos la de una fécula, una grasa, un proteico o sus derivados; los conocemos como unidades químicas empíricamente diferentes por determinar efectos distintos en los animales en que los ensayamos. Ignoramos en qué se diferencia la composición de los productos del bacilo diftérico, de los del pestoso o del vibrión colérico; pero inferimos que no es la misma la

de unos y otros al observar cómo reaccionan los animales sometidos a su acción. Por lo mismo, pues, que las toxinas no son para nosotros unidades químicas definidas, no nos es posible observar sus transformaciones, ni mucho menos seriarlas como seriamos, por ejemplo, la degradación de un ácido graso.

La forma estereométrica con que concibió Pflüger la molécula viva con sus variadísimas arborescencias o cadenas laterales, nos permite fijar o localizar en el espacio el sitio en que se efectúan los cambios de una y otra clase de fenómenos químicos, disponiendo así del elemento de que indispensablemente necesitamos para representárnoslas; mas la aplicación que hizo P. Ehrlich de la teoría de las cadenas laterales a la nutrición por substancias inmunígenas no responde a cambios químicos reales, sino a mutaciones puramente conceptuales, ya que para nosotros una molécula de toxina no es una unidad química, sino un concepto, como conceptuales son los grupos de que la imaginemos integrada. De ahí que el sabio de Francfort no haya creado positivamente una teoría de la nutrición inmunígena, sino un lenguaje por medio del cual nos la representamos de una manera puramente formal; y como ese lenguaje se ajusta admirablemente a la suma de hechos que conocemos, nos sirve a maravilla para entendernos unos a otros, y aun orienta la investigación para el descubrimiento de hechos nuevos, que, de carecer de este lenguaje, quedarían en la sombra. En este sentido la teoría de Ehrlich ha sido útil; mas de esto a suponer que explica realmente el quimismo íntimo de la inmunidad, media una distancia inmensa. Una cosa es conocer el mecanismo del metabolismo de los productos microbianos, y otra cosa muy distinta es representarnos por medio de símbolos los hechos más salientes que de ese metabolismo resultan.

Por otra parte, al plantearse Ehrlich el problema de la

nutrición inmunígena en estos términos, no procede como los fisiólogos, quienes antes de emprender el estudio de las transformaciones que experimentan los hidratos de carbono, grasas o albúminas en el seno del organismo, necesitan conocer la forma en que ingresaron bajo la acción de los fermentos digestivos. Ehrlich da por supuesto que los productos microbianos, y en general toda substancia inmunígena, son fijados en los receptores celulares por existir con éstos afinidades nativas; falta saber si estas afinidades son realmente nativas o si se establecen bajo la acción de fermentos especiales que los transforman en nutrimentos. Buenamente no cabe investigar cómo se fija la materia inmunígena en las células, ni mucho menos cómo se transforma, aunque sea bajo formas conceptuales, sin que previamente conozcamos las condiciones en que esta materia debe ser dada para que pueda serlo.

Para que una substancia pueda ser considerada como verdaderamente alimenticia es necesario que previamente haya sido adaptada a las necesidades de la nutrición. Las albúminas, los hidratos de carbono o las grasas, que constituyen la base de la alimentación, con ser genéricamente siempre los mismos compuestos, difieren de tal modo unos de otros en el mundo exterior, que, tal como son en una semilla, no son nunca idénticos a los contenidos en otra semilla de distinta especie. Lo propio ocurre con las substancias que integran la composición de unas y otras especies en el reino animal. En un mismo individuo la diferenciación química de los elementos homogéneos de que se forman los tejidos es marcadísima respecto a la de los otros. Pues bien: la misión de los jugos gastrointestinales que digieren la masa alimenticia no se reduce a solubilizarla; tiende, además, actuando de una manera específica sobre cada uno de los componentes, a modificar su estado, con la finalidad de adaptarlos a la absorción intestinal,

como si el organismo se preoçupase ante todo de prefijar las condiciones que los ha de adaptar a las condiciones en que aquélla se efectúa. Sólo así se logra que el producto absorbido llegue al hígado bajo una forma siempre invariable. Con los productos minerales, como el agua o las sales, no hay necesidad de esta preparación, por cuanto se incorporan tales como son en el mundo exterior.

Esa tendencia se extrema con respecto a los materiales propios de que se compone el organismo. Los productos de la absorción intestinal no son integrados como materiales propios mientras no sean elaborados por el epitelio intestinal y por el hígado. El medio en que viven la totalidad de los elementos celulares es también elaborado por esos mismos elementos. De conformidad con una tesis ya vieja entre los fisiólogos, ha dicho Abderhalden que *a la circulación no pueden pasar más que materiales propios del cuerpo, materiales propios del plasma;* mas como quiera que estos materiales, de cerca o más lejos, proceden del mundo exterior, precisan para su ingreso que sean transformados de extraños en propios, de heterólogos en homólogos. Una irrupción de productos extraños, procedan de alimentos insuficientemente depurados, de microbios que en el organismo proliferan con vida parásita, de elementos morfos o amorfos aportados por la vía parentérica o suministrados por alteraciones del propio organismo, modificarían, perturbarían o anularían, según fueren ellos, su funcionalismo, por cuanto ni las condiciones físicas que predeterminan el recambio serían las mismas de antes, ni el medio suministraría al biógeno los mismos elementos de recambio. Para que la transformación de lo extraño en propio pueda efectuarse es necesario, como condición previa, que sufra una cierta preparación digestiva: sólo así se hace asimilable. Al efecto se sabe que las células elaboran y liberan al medio interno fermentos iguales a los de las glándulas digestivas;

se sabe igualmente que elaboran otros de naturaleza distinta; se sospecha, por último, cada día con mayor fundamento, que basta la ingerencia en el organismo de un producto potencialmente asimilable para que sea creado el fermento que ha de desintegrar su molécula en fragmentos total o parcialmente anabolizables. Su aprovechamiento no sería posible si esos fermentos no hubiesen modificado profundamente las condiciones del producto extraño creando afinidades que antes no existían, razón por la que cesamos de concebirlo como extraño.

Nada tiene de maravillosa la adaptación del nutrimento por la digestión intraorgánica a las necesidades tróficas celulares. Al fin son las mismas células las que así lo preparan con sus productos, y así no es de admirar que sea siempre preparado de conformidad con la naturaleza de aquéllas y en condiciones invariablemente uniformes a pesar de la variedad infinita con que suministra el mundo exterior los primeros materiales.

Tales son los medios que el organismo emplea para conservar indefinidamente la identidad de su composición y que le permiten elaborar en cantidad y en cualidad unos mismos productos; tales son los medios que utiliza para defenderse de las agresiones químicas exteriores. A los medios que utiliza para perpetuarse a través del tiempo se les ha llamado, y no sin razón, *fermentos defensivos*.

Si los productos microbianos nutren como las substancias que aporta al organismo la absorción intestinal, evidentemente no pueden transformarse en nutrimento más que a beneficio de una digestión que los haga idóneos para su asimilación o recambio. En presencia del antígeno pestoso o del antígeno diftérico, el organismo se encuentra con productos extraños cuyas peculiares condiciones han de ser modificadas profundamente para adaptarse a las necesidades tróficas de los elementos celulares. En estado

natural, los fermentos que operan esta digestión son conocidos desde muchos años. Se les descubrió en los leucocitos primeramente, después en el suero, y yo, por mi parte, logré demostrar, por medio de la maceración o prensado de los tejidos, que aparecen donde quiera existan fenómenos de plasmolisis. Con la colaboración de Pi Suñer llegamos a demostrar también, conforme queda anteriormente explicado, lo que hoy constituye ya una verdad indiscutible: es a saber, que por su origen estos fermentos, como toda substancia propia del cuerpo vivo, son el producto de una acción celular. Su carácter defensivo fué reconocido desde el primer momento; en lo que hubo graves discrepancias fué respecto a la interpretación del modo como realizaban estas defensas, discrepancias que todavía perduran en el ánimo de cuantos no conciben su naturaleza desde el mismo punto de vista fisiológico con que son concebidos los fermentos salivales, gástricos, pancreáticos, intestinales, etc. De todo lo cual debe concluirse que en estado natural o nativamente el organismo cuenta con fermentos de origen pluricelular aptos para la digestión de los microbios.

La experimentación ha puesto de manifiesto, según queda indicado en el historial precedente, que con la inyección parentérica de determinadas especies bacterianas o de sus productos solubles aparecen fermentos cuya potencialidad aumenta gradual y progresivamente de una manera extraordinaria, ya para la digestión de las masas bacterianas, ya para la digestión de sus productos. Sin ningún género de duda desempeñan en el organismo el mismo papel que desempeñan los fermentos defensivos en la desintegración de los cuerpos proteicos, peptonas, hidratos de carbono, que una inyección parentérica de la propia substancia creó o activó; el mismo papel que desempeñan cuantos crea la presencia de una substancia heteróloga potencialmente asimilable, proceda del embarazo, de un tumor o de otra fuen-

te cualquiera. Los fermentos de Abderhalden y los que conocemos con el nombre de bacteriolisinas específicas tienen un origen común y un mismo fondo fisiológico; su diferenciación funcional depende de la diferenciación química del *antígeno* que provoca su aparición.

La experiencia nos enseña que la potencia de las bacteriolisinas específicas, dentro de ciertos límites, aumenta en proporción del antígeno que estimula su formación celular, como si el organismo regulase sus defensas por la cantidad de la substancia agresiva. Así, el caballo que empieza por soportar una dosis pequeña de virus pestoso muerto, no disuelve los bacilos de buenas a primeras con la misma energía y facilidad con que lo hace cuando alcanza cierto grado de inmunización, ni los productos solubles del microbio determinan las lesiones que determinaban al principio a pesar de haberse duplicado, decuplicado y centuplicado la cantidad de la inyección. Interpretando los hechos tales como se presentan a la vista del observador, libre la mente de prejuicios de escuela, nos fuerzan a creer que las bacteriolisinas se han reforzado no ya sólo para reducir a materia soluble las masas bacilares, si no también para continuar su acción sobre esta materia más allá de su simple solución modificando su construcción molecular y poniéndola en condiciones, por la sola acción de una hidrolisis progresiva, de experimentar escisiones que parcialmente la desintegren en algunos de sus componentes. Estos fenómenos, sean concretamente cuales fueren, no lo son de nutrición en el sentido estricto de la palabra: son únicamente procesos de preparación de la materia asimilable y tienen lugar en lo que constituye el ambiente celular; esto es, en el medio interno. Mediante esa transformación previa se crean afinidades entre los productos alimenticios y las células, que no existirían nunca si esos productos ingresasen tal como existen en el mundo exterior.

El reforzamiento de los fermentos defensivos y la digestión previa de los cuerpos inmunizantes no desempeña ningún papel en la teoría de la nutrición inmunígena expuesta por Ehrlich, ni era posible que se lo atribuyese en los tiempos en que fué concebida. Dióse por supuesto que *los receptores celulares* poseían naturalmente afinidades para toda clase de cuerpos inmunizantes, considerándolos como directamente alimenticios. No teniendo, pues, en cuenta la tesis emitida ulteriormente y cumplidamente demostrada de que estas afinidades no existen y han de ser creadas mediante una digestión previa, preocupóle sólo la cuestión de cómo podían ser fijadas las moléculas de los productos microbianos dada su naturaleza tóxica; cuestión ardua, insoluble al parecer, dado que afinidad y toxicidad son términos que se excluyen. Quizá la fuerza de la lógica, más que las observaciones en que luego apoyó su concepción, le indujo a admitir que la molécula de toxina estaba integrada por dos grupos distintos: uno inofensivo o haptóforo y otro nocivo o toxóforo. El primero abre la puerta al segundo, y mientras aquél se incorpora al receptor por ser nutrimenticio, el otro por su toxicidad determina su desprendimiento flotando libre en los humores ambientes. La regeneración de los receptores celulares, según la llamada ley de Weigert, permite eliminarlos cada vez en mayor número sin menoscabar la integridad de la célula, y como esos receptores libres no pierden la capacidad de fijar nuevas moléculas de toxina por el hecho de haberse desprendido, de ahí que desde los humores defienden a la célula de nuevas agresiones, defensa que corresponde en suma a la aparición de una substancia nueva designada con el nombre de antitoxina.

El hecho que se toma en la teoría de Ehrlich como punto de partida es absolutamente inadmisible. La fijación del elemento haptóforo es tan inaceptable como la del to-

xóforo, por ser uno y otro heterólogos y no por nada más; el primero, por inofensivo, quedaría confinado en el seno del organismo como un cuerpo indiferente hasta tanto que la reacción fisiológica crease el fermento específico que ha de adaptarlo a las necesidades tróficas de la célula, como pasa con el azúcar de caña, con las peptonas, con los cuerpos proteicos, cuya variedad es infinita; con toda substancia extraña, potencialmente asimilable, ingresada su organismo; el segundo seguiría lesionando indefinidamente si por una reacción de defensa no sobreviniese en la molécula un verdadero desmoronamiento que modificase y anulase su acción tóxica. Ehrlich supuso que los receptores celulares están abiertos a las moléculas de los cuerpos inmunígenos de la misma manera que lo están a las de los cuerpos alimenticios, por no haber establecido diferenciación alguna entre los alimentos tales como son en el mundo exterior y tales como son en el organismo cuando han pasado al estado de nutrimento mediante su digestión previa. La digestión, en su acepción más general y amplia, no tiene otro objeto, en sentir de Abderhalden, que impedir la importación de productos inadaptados a las afinidades de la sangre y a las afinidades de las células. De no ser así, la importación de las substancias más inofensivas, por sólo el hecho de ser heterólogas, suministraría a los plasmas elementos anabólicos diferentes de los que se requieren para conservar uniformemente la identidad de su composición y no se formarían ya unos mismos hidratos de carbono, unas mismas albúminas, unas mismas grasas, por variar el intercambio en proporción con las variaciones del medio; por su parte los productos de la catabolia, en presencia de los compuestos extraños importados al medio interno, en vez de pasar por la serie uniforme de transformaciones que las conducen en último término a una eliminación residual definitiva, establecerían combinaciones con ellos o se descom-

pondrían bajo su acción acarreando perturbaciones tan hondas que el funcionamiento mecánico de la vida sería totalmente imposible. La regulación cualitativa y cuantitativa de los procesos nutritivos no puede tener lugar si el nutrimento no es dado siempre en las mismas condiciones, si la transformación de las substancias alimenticias no se repite siempre de la misma manera. Los que así las construyen, adaptándolas a las avideces tróficas de los elementos celulares, tanto si proceden de cuerpos microbianos como si proceden de otros productos orgánicos aportados por la vía parentérica, son los fermentos intraorgánicos que las células elaboran, y por ser así no cabe proponerse averiguar cómo sean fijadas estas substancias a título de cuestión primaria, por cuanto a esta cuestión se presupone otra que demanda solución preferente, a saber: cómo deben ser preparadas estas substancias para que puedan ser fijadas. Ni los receptores celulares están abiertos a otras moléculas que a las del nutrimento ambiente, ni cabe formular la pregunta de cómo se fijan en ellos las que son inmunizantes, puesto que no se fijan de ninguna manera ni aun en el caso de tratarse de moléculas inocuas.

Según que tengamos en cuenta esa condición fisiológica de todo proceso nutritivo, o prescindamos de ella, el problema de la inmunidad adquirida se nos presenta bajo dos aspectos muy diferentes.

De admitir que la substancia específica administrada por la vía parentérica es directamente asimilable como sea soluble, el hecho de su fijación y transformación ulterior constituye la condición determinante de todas las propiedades nuevas que observamos en los organismos inmunizados. Así: si observamos en los humores de estos organismos una potencia antitóxica de que antes carecían, el hecho sólo puede ser explicado como una resultante del metabolismo de la substancia inmunígena por medio del cual

se ha creado la antitoxina; si observamos que aparecen bacteriolisinas específicas, su aparición presupone la incorporación previa de la substancia inmunígena de que se originan; lo propio cabe decir de las precipitinas y aglutininas. Todas esas reacciones nuevas que comprobamos en los organismos inmunizados, tienen un origen común, dependen de una sola condición: la nutrición por la substancia inmunígena; su diferenciación ulterior depende de la clase de receptores o grupos de la cadena de que proceden.

Cuando renunciamos, sin embargo, al prejuicio de que la materia inmunígena sea directamente asimilable, el problema de la inmunidad adquirida ya no se nos presenta como la resultante del proceso nutritivo o como lo que viene después de ese acto primordial, sino como la condición de esa misma nutrición. Sabemos que entre la materia inmunígena y los receptores celulares no existe comercio químico, por ser extraños éstos a aquélla; precisa que se creen afinidades entre ambos elementos que nativamente no existen, para lo cual es indispensable que la primera sea transformada en nutrimento. Decir que la toxina diftérica, botulínica, carbuncosa, para que pueda incorporarse a los plasmas o establecer con ellos recambios, es necesario que sea previamente transformada en nutrimento, equivale a decir que ha de empezar por dejar de ser toxina. Lo que desde el punto de vista anteriormente adoptado nos parecía ser el resultado ineludible de la nutrición que creaba la antitoxina, nos parece ahora la condición previa de esa misma nutrición; de suprimirla, ya no concebimos ni la posibilidad del proceso anabolizante ni la posibilidad del recambio. Las moléculas heterólogas flotarán en el ambiente celular como cuerpos indiferentes si son inofensivos, o como cuerpos nocivos, esto es, perturbadores de los mecanismos físico-químicos preexistentes, si son tóxicos.

¿Cómo, pues, la materia inmunígena puede ser transformada en nutrimento? He aquí la cuestión previa que es necesario resolver para poder comprender cómo puede ser incorporada. Al efecto, sabemos que la presencia de esa materia en el seno del organismo estimula la elaboración de fermentos en los elementos celulares de una manera específicamente adaptada a su naturaleza química, bien así como la presencia de las albúminas del huevo en el estómago determina la secreción de un jugo digestivo cualitativa y cuantitativamente distinto del que determina la presencia de la caseína o de la carne. Esa elaboración no se improvisa en el organismo; es de formación lenta y gradualmente más intensa si el estímulo que la provoca es constante, y así observamos que una dosis mínima de toxina determina una reacción local y general que no se determina ya más tarde con una dosis mayor; progresivamente se insensibiliza a la acción del tóxico hasta soportar impunemente dosis centuplicadas de la que soportaba antes. Esa defensa resulta de la digestión de la materia agresiva. La molécula tóxica es agresiva precisamente por su composición; de ahí que a medida que esta composición es modificada, menos se hacen sentir sus efectos, y a medida que lo sea con mayor energía por aumentar la potencialidad de los fermentos, más fuerte será su indemnidad para dosis mayores. La simple hidratación de esa materia con sólo *diluirla*, ya atenúa su efectos; si a consecuencia de una hidrolisis sobrevienen escisiones o disociaciones que desintegran sus componentes o alguno de ellos, o modifiquen su configuración, claro está que la función de los fermentos que así actúan, sólo por atacar toxinas, resulta ser una función esencialmente antitóxica. Creada en los humores por la actividad celular al reaccionar contra el antígeno, en ellos persiste mucho tiempo después de haber desaparecido sus últimos vestigios.

Si bien lo miramos, la función antitóxica, específicamente diferenciada, adquirida por los humores, es, en el fondo, de la misma naturaleza que la que existe en el hígado con respecto a los tóxicos procedentes de la absorción intestinal, o a la que existe en las glándulas renales con respecto a los procedentes de la catabolia qne no se filtren o dialicen a través del parénquima y se fijen en los elementos celulares, según han demostrado los bellos trabajos de Pi Suñer. Si el hígado no se intoxica con la sangre del pequeño círculo, y si no le pasa lo mismo al riñón con la de la circulación general, es porque sus fermentos se han adaptado específicamente a la constitución bioquímica de esa sangre, desintegrándola, bien para anabolizar elementos de la misma, bien para verterlos al torrente circulatorio convenientemente depurados.

Químicamente, ni las funciones antitóxicas que resultan de la acción de los fermentos defensivos sobre las toxinas, ni las propias del hígado o del riñón, deben ser consideradas como funciones especiales, por ser de la misma clase que las de los procesos generales de la nutrición en su doble fase anabólica y catabólica. La célula que, obedeciendo al estímulo del antígeno, elabora y segrega de sí el jugo que ha de digerirlo, no se preocupa de si al desintegrarlo convierte en inofensivo lo que era tóxico, como no se preocupa de si con esa desintegración determinará la formación de un tóxico donde no lo había. Que la función resulte antitóxica o no, no depende de la función misma, sino de los materiales sobre que actúa. Los fermentos defensivos que digieren los cuerpos inmunígenos actúan sobre ellos de la misma manera que los fermentos proteolíticos cuya acción diferenciada observa Abderhalden *in vitro*, según que haya inyectado al animal una u otra clase de albúmina, o la de los fermentos peptolíticos, según que haya inyectado unas u otras peptonas. Si algunas de esas albúmi-

nas o de esas peptonas fueren tóxicas, esa toxicidad pasaría inadvertida con los métodos empleados para el análisis de sus sucesivas transformaciones; pero con la observación de las mismas serían percibidos los mecanismos fisiológicos por cuya virtud dejan de serlo. Así también pasa con las toxinas microbianas. Nosotros desconocemos la serie de modificaciones que experimentan bajo la acción de los fermentos defensivos que las convierten en nutrimento. Sabemos que su naturaleza química es diferente entre unas y otras por observar empíricamente que sus efectos tóxicos varían según sean ellas, y sabemos, además, que estos efectos se atenúan cada vez más hasta extinguirse, dentro de ciertos límites, a medida que el organismo adquiere la capacidad digestiva de los productos que las determinan.

Enfocado desde este nuevo punto de vista el problema de la inmunidad adquirida, se nos presenta bajo un aspecto muy diferente de como se lo planteara Ehrlich. Ehrlich dió por supuesto que la molécula inmunígena era integrada directamente en los plasmas fijos o movilizados; dió por supuesto que, bajo la acción del elemento haptóforo, en el seno del receptor se deselvolvía el quimismo que creaba una substancia nueva, la antitoxina, a la que confiere la misión de neutralizar, como la base al ácido, la toxina. Todo cambia y se nos presenta de otra manera cuando dejamos de admitir, en concordancia con los hechos que la investigación nos ha puesto de manifiesto, que la molécula inmunígena sea directamente asimilable por afinidades nativas con el receptor. La certidumbre de que el hecho que se toma como punto de partida es inadmisible, nos induce a estudiar cómo la molécula inmunizante adquiere afinidades con la molécula viva, y entonces es cuando advertimos que bajo la acción de los fermentos defensivos sufre tales modificaciones que pierde su toxicidad al pasar al estado

de nutrimento. La función antitóxica que veíamos poco antes nacer del acto mismo de la nutrición que creaba la antitoxina, la vemos desprenderse ahora del acto digestivo que prepara el material de esa misma nutrición. Juzgábamos que el organismo se defendía de la agresión tóxica creando con este objeto un antitóxico adecuado. Asimismo habríamos interpretado los hechos si al inyectar una peptona tóxica, hubiéramos observado que una serie de inyecciones espaciadas de esta substancia inmunizaba al organismo contra esa toxicidad. También hubiéramos creído entonces que la nutrición había elaborado *una antipeptona*, y nuestra creencia habría arraigado más hondamente, si hubiésemos observado luego que una cierta dosis de peptona diluída en suero normal era mortal, y era inofensiva diluída en suero del animal inmunizado. El experimento nos habría parecido concluyente y plenamente demostrativo de la existencia de la antipeptona, llegando a dosifiar las unidades de esta substancia contenidas en el suero específico. Sólo colocándonos en el punto de vista de la bioquímica habríamos reconocido que interpretábamos erróneamente estas experiencias. Aquí en realidad no se ha creado una antipeptona; han sido reforzadas las reacciones peptolíticas que desintegran específicamente con mayor energía y rapidez esa peptona especial que, por hipótesis, suponemos tóxica. Así también, con la adaptación y reforzamiento de los fermentos defensivos no se crea una antitoxina que anule los efectos de la toxina: lo que en realidad se crea es una función antitóxica.

Al concluir ahora con esa discusión, meramente teórica, me permitiré advertir que no son los hechos los discutidos, sino su interpretación. Ellos quedan en pie de la misma manera; no así el enlace que entre ellos se establece y bajo el que concebimos su sucesión. Si la materia inmunígena no es trasfundida en la materia viva tal como

procede del mundo exterior o es inyectada; si para que lo sea es indispensable que sea debidamente transformada, cuanto sucede después de este hecho inicial (que no es un hecho , sino un falso supuesto) no puede buenamente ocurrir tal como se explica. De ahí la necesidad de remontar la investigación más allá de ese primer punto de partida y examinar, a guisa de pie forzado, cómo la materia inmunígena es transformada en nutrimento; de otra manera concebiríamos los fenómenos pertinentes a la inmunidad, y aun los propios de la nutrición general, muy diferentemente de como son. Tal es la razón de que antes de encauzar la investigación por las nuevas vías hayamos emprendido la crítica de la teoría reinante acerca de estos fenómenos.

La crítica siempre es ociosa en los dominios de la ciencia, por ser la ciencia esencialmente constructiva. Con ella y sin ella, cuando no se levanta sobre hechos objetivamente demostrados y precisos, acaba por desvanecerse con el tiempo y sepultarse en el olvido; mas en este punto hay que notar que no es una cosecha abundante de hechos nuevos suministrados por una experimentación fecunda y bien orientada la que nos enseña las fases por que pasan las substancias inmunígenas al inmunizar, por quedar aquí grandes claros que llenar y vastas lagunas que colmar; lo único que aquí cabe hacer resaltar es que el espíritu que aquí informa la teoría reinante acerca la inmunidad adquirida, ni está de acuerdo ni se conforma con el espíritu de la ciencia fisiológica respecto de la investigación de los fenómenos íntimos de la nutrición. Y esa discrepancia precisa hacerla resaltar por medio de una crítica previa que la ponga de manifiesto. Cierto que si nos hallásemos en presencia de una teoría que nos explicase, perfecta y acabadamente, cómo nutren las substancias inmunígenas y cómo surgen de esa nutrición las reacciones de defensa, esa crítica holgara, pues con sustituir a lo viejo por falso, lo nuevo por

verdadero, quedaría la cuestión conclusa; pero no nos hallamos, desgraciadamente, en este caso. La teoría científica de la inmunidad está por hacer. Conocemos acerca de ella hechos de una valía inestimable; disponemos de materiales utilizables para la magna empresa, obra del tiempo y un trabajo tan ímprobo como asiduo; pero nos falta penetrar en los dominios de lo desconocido para hacer la luz en lo que todavía permanece obscuro, y así llegar a explicar lo que buenamente no acertamos aún a explicarnos, y para penetrarlo lo que ante todo necesitamos es orientarnos. Nosotros creemos sinceramente que de no informar la investigación bajo otro plan que el que se sigue, orientándola por los mismos caminos que sigue el fisiólogo y el bioquímico, el problema de la inmunidad quedará atascado, dando siempre vueltas alrededor de unos hechos que se interpretan viciosamente, y con cuyas interpretaciones se prejuzgan, racional y no objetivamente, las cuestiones más importantes. Y por esta razón hemos consagrado este capítulo a debatir cuestiones que se dan por resueltas, y suscitar dudas sobre la orientación que hay que señalar a las investigaciones futuras acerca de la inmunidad.

VII

Sumario: Resumen de lo expuesto en los capítulos anteriores. — Cómo explican las teorías reinantes la bacteriolisis específica.—Falso supuesto en que se apoya esta explicación.—Cómo pasan a ser alimenticias las substancias heterólogas por medio de su digestión.—Agentes de esta digestión.—Naturaleza de los fermentos.— Base de su clasificación.—Parentesco de la materia viva con la materia heteróloga.—El estímulo de la materia heteróloga y la reacción zymótica.—Adaptación de los fermentos a la naturaleza química del producto que digieren.—La materia bacteriana es digerida y nutre como todas las restantes materias heterólogas.—Defensa que de esta nutrición resulta.—Cómo pasan a inofensivas las especies patógenas.—Cómo pasaron a serlo las saprofíticas.—Las defensas orgánicas resultan de una adaptación nutritiva al medio bacteriano que suministra elementos de reparación.—Normas en que se apoya la doctrina de la adaptación.—Cómo explican las defensas en la inmunidad adquirida las teorías reinantes.—En qué se basa esta explicación.—Necesidad de interpretar los hechos fisiológicamente.

Recapitulando ahora con la mayor concisión y claridad posible lo que llevamos expuesto en los anteriores capítulos, recordaré que en los últimos años del siglo pasado el concepto de la inmunidad, limitado hasta entonces a los agentes microbianos, tomó una extensión vastísima al advertirse que la inyección parenteral de tejidos, sangre, productos secretorios, albúminas vegetales, determinaba en el organismo las mismas reacciones que la inyección de ciertas especies microbianas o sus productos. De la suma de trabajos en aquellas fechas emprendidos resultó una conclusión por nadie discutida y plenamente justificada: la inmunidad resulta de la nutrición por substancias inmunígenas. Ya no se la consideró como la consecuencia de una simple adición de la substancia vacinal, sino como el resul-

tado de una elaboración nutritiva de esta substancia, de su asimilación. Con ese paso de avance, una cuestión que parecía ser de exclusiva competencia de los bacteriólogos revestía un aspecto fisiológico, elevándose a una más alta jerarquía toda vez que tendía a incorporarse a una ciencia superior.

La nutrición por substancias inmunígenas fué concebida entonces según el criterio dominante a la sazón respecto a la nutrición general. Verdad que ya entonces apuntaban ideas que tendían a rectificarlo; pero no se había formado un cuerpo de doctrina con ellas, ni habían tomado estado en los dominios de la ciencia. Se creía entonces que el flujo alimenticio procedente de la absorción intestinal suministraba directamente a las células elementos asimilables o de recambio; no se dudaba en aquellas fechas que un enema de peptona, por ejemplo, constituía de sí un verdadero nutrimento. Era, pues, naturalísimo que quien condensó en forma de teoría la idea que flotaba en el ambiente, diese por supuesto, sin que se le ocurriese la menor duda acerca de este punto, que la materia inmunígena ingresada al organismo por la vía parentérica suministraba a la materia viva elementos de renovación. Y así es como vino la teoría de Ehrlich captando el asentimiento universal. Fué el verbo de su tiempo. Con ella se explicó cómo nos nutrían los cuerpos inmunígenos y cómo con esa nutrición se adquiría la inmunidad. Aplicando la teoría de las cadenas laterales a ese asunto, supuso Ehrlich que las moléculas alimenticias de los cuerpos inmunígenos al fijarse en los receptores daban lugar a la formación de nuevos productos. El mecanismo de esta formación resulta obscurísimo; en ningún punto se ve claro cómo de los primeros nacen los segundos. Esa metabolia queda en la teoría como una franja negra tras la que no sabemos lo que ocurre; el hecho, sin embargo, es inconfesado y queda oculto bajo la hojarasca de explica-

ciones verbales. Se da por absolutamente cierto que de la fijación de las moléculas alimenticias ha resultado la formación de cuerpos nuevos, de cuerpos que antes no existían. Lógicamente nada hay que objetar a esta conclusión una vez adoptado el punto de partida; pero falta demostrar si lo que nos parece personalmente lógico es verdad. Aquí la experimentación, que es la que nos expone la verdad objetivamente, es suplantada por el razonamiento. Ha ingresado una substancia inmunígena; ha sido fijada en los receptores; se han producido substancias nuevas: estas substancias son las que inmunizan. Así se razona, y lo que hay de cierto en el razonamiento es que con el ingreso de la substancia inmunígena se ha creado la inmunidad mediante una acción nutritiva intermediaria; mas como no nos preocupamos de investigar experimentalmente en qué consista esa acción intermediaria, nada sabemos ni de cómo se fija esta substancia, ni de cómo se incorpora, ni de cómo inmuniza. En realidad, en la teoría de Ehrlich se salta del hecho de la fijación en los receptores al hecho de la formación de cuerpos nuevos, y como nada se sabe ni de su naturaleza ni del mecanismo que ha presidido a su formación, por no haberlo investigado, se imaginan tales como deben ser para explicar con ellos los fenómenos propios de la inmunidad, considerándolos al efecto como substancias que tienen la propiedad de neutralizar los efectos de las toxinas o como substancias que favorecen la acción de la alexina. Así es como el razonamiento lógico, y no la experimentación viva, nos conduce a la concepción de los anticuerpos específicos. Cada cuerpo inmunígeno determina la formación de su contrario, y así es como el organismo fabrica el antídoto que ha de neutralizar el tóxico bajo la forma de una antitoxina.

La laguna que en esta teoría se salva de un salto, fué colmada poco a poco por el progreso de los tiempos. De

día en día se percataban los fisiólogos más profundamente de que la materia viva ni se deja penetrar ni es accesible a la materia ambiente. Cada agrupación celular homogénea vive en su medio; fuera de ese su ambiente natural, su vida ya no es posible. Puede el agua disolver en su masa los más variados productos sin que se rompa la afinidad de sus componentes y deje de ser agua; no puede la materia viva ser penetrada por la materia exterior sin que se quebrante la uniformidad de su composición. Lo que vive, subsiste a condición de que se cierre a la acción del mundo exterior, creándose un mundo aparte y propio. Necesita, sin embargo, renovarse; mas los materiales de renovación no pasan a formar parte de sus edificios moleculares sin ser previamente modificados, pues tal como son exteriormente no ajustan y precisa amoldarlos. El objetivo que persigue la materia viva al organizarse no es otro que el de crearse un medio cerrado; el plan que preside al desenvolvimiento de la organización compleja no parece ser otro que el de mantenerse en ese aislamiento, defendiéndose de la irrupción de la materia exterior. Esto no son *filosofías*, sino hechos que están a la vista de quien quiera verlos. Ved cuántas precauciones toma la naturaleza en los organismos superiores para evitar el ingreso de la materia extraña en el medio interno. Las digestiones gastrointestinales no actúan sobre ella de una manera uniforme; su fin no se limita a hacerlas solubles; va más allá, y sobre cada una ejerce una acción especial, siempre con la mira de adaptarlas a las conveniencias del medio; luego los epitelios, la linfa y la víscera central continúan la obra modificadora, no permitiendo el ingreso de la materia externa al medio interno, hasta tanto que no pueda perturbar ni alterar la uniformidad de su composición. Y esta obra no para aquí. Cada agrupación celular homogénea vive precavida contra los productos que particularmente pueden serle extraños, elaborando zyma-

sas que los adaptan a su especial modo de ser. En los ambientes intercelulares, vastos remansos donde los materiales de renovación discurren apaciblemente, todavía continúa la obra que groseramente se inició con la insalivación.

Sería muy largo de contar cómo de aquella fe ciega que se tenía en los enemas nutrimenticios de peptona se ha venido a parar hasta aquí. Es la obra mancomunada del esfuerzo de cuantos investigan abnegadamente, que de día en día sedimenta y acaba por cristalizar en forma de ciencia definitiva. Con ella queda desplazada la concepción de Ehrlich, que resumía el común sentir de su tiempo. Aquello pasó, y empieza lo otro, puesto que el progreso humano siempre resulta de un cambio en el punto de vista desde el que se estudian las cosas. Sigue siendo absolutamente cierto que la inmunidad resulta de la nutrición alimentada con substancias inmunígenas; lo que se cae en ruinas, desde el nuevo punto de vista, es el modo como se concebía esa nutrición. La inyección parenteral de estas substancias suministra al medio materias extrañas, moléculas angulosas, verdaderos pedruscos inadecuados para la edificación de la materia viva mientras no sean debidamente adaptados a su propia configuración, estableciéndose entre unas y otras encajes o afinidades, que no existen en estas condiciones, que darán lugar a la anabolización y al recambio.

La teoría de la inmunidad cambia radicalmente, según que se parta del falso supuesto de que la materia inmunígena es asimilable tal como procede del mundo exterior, o se parta del principio de que para serlo debe ser previamente transformada. Cierto que las reacciones que acusa el organismo inmune son las mismas, explíquense como se quiera, ya que los hechos no mueren ni cambian con las interpretaciones de que son objeto; pero como los hechos no son la ciencia, sino *la materia con que se hace*, el conocimiento del orden con que se suceden o de su enlace me-

cánico reviste para ella un interés supremo, ya que su objetivo es explicarlos seriándolos o encadenándolos, y formulando así su *teoría*.

He aquí cómo se explican las reacciones más culminantes de la inmunidad, bajo el supuesto de que la materia inmunígena es directamente asimilada. Esta asimilación da lugar a la formación de una substancia de reserva, la antitoxina, que neutraliza *in vitro*, y en el seno del organismo, las toxinas liberadas por el antígeno. Por su parte *el amboceptor*, o sea la substancia específica que los elementos fijos liberan a los humores, posee una gran afinidad con el antígeno de que originariamente procede, por cuya razón se fija sobre él. Con esta fijación se *sensibiliza* a la acción de la alexina. La alexina es la diastasa o fermento de que el organismo dispone para disolver los gérmenes. Ella se desprende de un grupo zymógeno, creado providencialmente con este objeto en las cadenas laterales. Hay quien supone que su tasa es variable; otros la suponen fija. Sea como fuera, su acción se ejerce indiferenciadamente sobre toda clase de gérmenes. Si en los antígenos sobre que se ha fijado la substancia específica ejerce una acción incomparablemente mayor que en los otros, ello no depende de la alexina misma, que no ha variado en lo más mínimo, sino de la substancia de que se han impregnado favoreciendo su lisis. Así, el simple contacto del exudado peritoneal del cobaya hiperinmunizado con vibriones coléricos determina su transformación globular instantáneamente y su resolución definitiva luego, fenómeno que no se observa en el exudado de los cobayas nuevos; mas la misma alexina que existe en el exudado de éstos, y actúa con cierta parquedad sobre los vibriones, existe también en el de los hiperinmunizadas; lo que les falta es haberse impregnado de la substancia que ha de facilitar su lisis. Si en el suero antipestoso (y en todos los sueros en que la potencia bacterio-

lítica se acrecienta) observamos lo mismo, tampoco debemos concluir de la observación que en él exista una bacteriolisina específica más enérgica de la que antes había, pues la tasa de la alexina sigue subsistiendo invariable; lo que aquí, como en el caso anterior, ocurre, es que la substancia específica, acumulada sobre el bacilo, favorece su disolución por desempeñar una acción equiparable a la del ácido clorhídrico respecto de la materia proteica sobre que ha de actuar el fermento pépsico.

Véase, pues, cómo lo que designamos con el nombre de *bacteriolisinas específicas* no son, como pudiera creerse, fermentos reforzados, sino efectos consecutivos a la impregnación de los antígenos por la substancia específica.

Con redimir los hechos de esa interpretación teórica, advertimos que esa interpretación es lógica en tanto que sea cierto que la materia inmunígena sea fijada directamente en *los receptores*, dando con ello lugar a la neoformación de la substancia específica; pero si no es cierto que la materia inmunígena sea así fijada, no se comprende en verdad cómo puede elaborarse esta substancia, y si no es elaborada, tampoco se comprende cómo puede ser fijada sobre el antígeno, favoreciendo su lisis bajo la acción de la alexina.

Del examen precedente no resultan anulados los hechos; lo que resulta anulada es su conexión, su enlace, el engranaje mecánico que nos explicaba su sucesión. Siempre queda en pie el hecho de la bacteriolisis específica, el hecho de la antitoxia; pero no se explican por quedar sueltos como las piezas de una máquina, que no sabemos como funcionan mientras no las montemos de nuevo y veamos claramente cómo las unas mueven las otras. Para conseguirlo necesitamos retroceder más allá del punto de donde se partió, y en vez de admitir como artículo de fe que la materia inmunígena se trasfunde en la materia viva tal como procede del mundo exterior, hostigados por la duda

de si eso pasa conforme se nos dice, inquirir cómo ha de ser preparada para que pueda realmente renovarla. Sólo así nos será posible anillar otra vez los eslabones de la cadena rota.

Recordemos, conforme se ha indicado en el curso de los capítulos anteriores, que la materia viva se perpetúa a través de la vida individual y a través de las generaciones, a pesar de renovarse incesantemente con materiales extraños. En el reino animal esos materiales son potencialmente alimenticios por componerse de las mismas albúminas, los mismos hidratos de carbono y las mismas grasas de que se componen los plasmas celulares de que han de formar parte. Su fondo químico es común; todas ellas tienen los mismos caracteres y responden a los mismos reactivos. Con ser de idéntica naturaleza el almidón del arroz y el del trigo, la grasa humana y los glóbulos de la leche, la albúmina del huevo y la vegetal, difieren entre sí por su configuración molecular, y mientras esta configuración no sea adaptada al patrón de la materia viva, de ella no pueden formar parte so pena de cambiarla en vez de perpetuarla indefinidamente. No se trata comúnmente de una simple yuxtaposición. La molécula proteica no es integrable a la molécula viva sin pasar por una verdadera demolición que en definitiva la resuelve en una suma de moléculas más pequeñas agrupables por síntesis en otra forma de como estaba, y así es como, sin cambiar en lo fundamental de composición, se adapta al patrón de la molécula viva. La acción peptolítica, como indicaba en otra parte, divide y subdivide la molécula de peptona, creando con esas desintegraciones sucesivas nuevos productos, cuyos caracteres fija el análisis, y en estas nuevas condiciones es cuando suministra materiales de recomposición o recambio. Sólo así es dable comprender cómo la materia viva, ávida de renovarse para subvenir a su desgaste incesante, pueda conservar la uni-

dad de su composición a través del tiempo, a pesar de nutrirse con hidratos de carbono, proteinas y aun con grasas que le son extrañas tales como proceden del mundo exterior. Ello se consigue desmoronando sus moléculas de suerte que puedan sintetizarse luego de conformidad con su tipo estructural.

Lo que actúa sobre la materia heteróloga transformándola en homóloga, creando así el nutrimento, es la actividad zymótica de la materia viva. Puede ocurrir que el ingreso de la materia extraña no estimule esa actividad, y en este caso circula como un cuerpo indiferente; puede ocurrir que contraiga afinidades con ella desviando los procesos de su línea normal; lo común y lo ordinario es que la materia potencialmente alimenticia sea adaptada a las avideces de la materia viva por la acción de los fermentos ya existentes o creados bajo este estímulo. Al proceso de esa adaptación es a lo que se llama digestión.

La digestión es concebida hoy de muy distinto modo de como lo fuera en otro tiempo. Desde Spallanzani se venía creyendo que el jugo gástrico, por ejemplo, ejercía una acción genérica o uniforme sobre toda clase de materiales proteicos, limitándose a hacerlos solubles. Hoy sabemos que el fermento pépsico, por ejemplo, se adapta cualitativa y cuantitativamente a la naturaleza del producto que digiere; que ante la carne o la gelatina, la fibrina o la caseína, las glandulillas pepsígenas vierten jugos cuyas cualidades varían, como si fisiológicamente no existiese una pepsina, sino una pluralidad de acciones pépsicas sabiamente adaptadas a las variantes químicas de los productos que digieren. Sabemos, además, que al solubilizarlos disocian parcialmente algunos de sus componentes.

Lo que decimos por vía de ejemplo del fermento pépsico es igualmente aplicable a los fermentos plasmáticos que actúan sobre la materia extraña ingresada por la vía pa-

renteral. Su objetivo funcional no es otro que el de fragmentarla de modo que su reconstrucción sea posible según el plan estructural de la materia viva a que se incorpora, y como sus variantes son tantas, de ahí la necesidad de que el fermento se adapte, intensiva y cualitativamente, a cada una de esas variantes. Basta que un almidón o una proteina tengan un origen distinto de otro, para que el fermento se adapte a sus diferencias *como la llave a la cerradura,* según la clásica comparación de Fischer. En verdad que, si lo miramos bien, reconoceremos que si un fermento es una acción ejercida por el jugo que la materia viva liberó de sí bajo el estímulo de la materia heteróloga, ellos son tantos cuantas sean las variedades de la materia extraña y los matices de esas variedades. Pasa con los fermentos lo que con la luz al reflejarse en los objetos: en cada uno de ellos determina un color distinto, a pesar de ser la forma del movimiento propia de la luz la que surte tan variados efectos.

El mecanismo de esas reacciones de la materia viva ante los estímulos de la materia extraña nos es desconocido; necesitamos cerciorarnos de su existencia observando los efectos que en ésta determina. De ahí que los fermentos sean clasificados según sea la naturaleza química de los productos sobre que actúan (ya que por su acción íntima no sea posible), y así se designan con el nombre de amilolíticos los que atacan el engrudo de almidón; lipolíticos, los que degradan las grasas; peptolíticos, los que disgregan las peptonas; proteolíticos, los de acción varia sobre los productos albuminoideos más complejos; bacteriolíticos, los que digieren los bloques bacterianos, etc. Mas distinguiendo entre el fermento mismo como capacidad reaccional de la materia viva y sus efectos, no otorgaremos a esas denominaciones un valor mayor del que realmente tienen. Así, no entenderemos que los fermentos bacteriolíticos traigan la misión exclusiva de atacar las bacterias; pues supuesto que nos fue-

ra dable inyectar separadamente los hidratos de carbono o albúminas de que se componen, las mismas reacciones zymóticas con que son atacados los bloques hasta su digestión total tendrían lugar ante estas substancias componentes, bien así como los fermentos proteolíticos, que atacan la molécula de albúmina, atacarían los productos que de ella fueren escindidos. En estas condiciones no llamaríamos bacteriolíticos a los mismos fermentos que ahora designamos con este nombre. Con lo que se ve que, rigurosamente hablando, no existen fermentos bacteriolíticos o proteolíticos más que en el sentido empírico de la palabra; lo que de verdad existe son la suma de reacciones de la materia viva determinantes de la proteolisis o bacteriolisis de cierta clase de materiales heterólogos. Como quiera, sin embargo, que las reacciones zymóticas se adaptan invariable y constantemente a la naturaleza química del producto que digieren, y esos productos son clasificables por lo que hay en ellos de genérico (aun cuando el fermento se adapta también a lo que matiza su configuración molecular), a más de conveniente, es naturalísimo que sea clasificada la pluralidad innúmera de reacciones zymóticas tal como lo son, ya que de otra manera no llegaríamos a entendernos acerca de ellas ni su estudio sería posible.

Así concebida la naturaleza de la acción zymótica bajo su aspecto funcional o fisiológico, claro está que no debemos presuponer existentes en la materia viva tantas clases de fermentos cuantas sean las clases de substancias extrañas, como si entre el organismo y el mundo exterior existiera nativamente una armonía preestablecida. En realidad, es la misma materia exterior la que, al ser incorporada y elevada al potencial energético de materia viva, da origen a su reacción cuando de nuevo se presenta, por haberse establecido así una conexión o un enlace mecánico entre el estímulo y el eco que en ella despierta. Como ese enla-

ce no exista, la materia viva permanece sorda ante la materia extraña porque no *la conoce*. Recordaré el ejemplo del azúcar de caña, de que hicimos mención en otra parte. El plasma sanguíneo, que permanecía indiferente ante este producto, reacciona en cuanto la materia viva llegó *a conocerlo*, mediante su inyección previa al animal. Pues así son todas las reacciones zymóticas. Y no es de admirar que así sea, si consideramos que el organismo no forma un mundo aparte del mundo exterior. Con sus materiales se ha construído; con ellos subviene a su desgaste, renovándose y perpetuándose siempre idéntico a sí mismo. Por existir ese estrecho íntimo parentesco entre la materia viva y los materiales externos de que procede, se comprende que *recuerde* su origen al reaccionar adecuadamente a los mismos cuando de nuevo se presentan y la estimulan.

La clave de la adaptación de los fermentos hay que buscarla en este hecho, que es fundamental y será objeto de mayores ampliaciones en el curso de estas conferencias. De ninguna manera debemos entender que las reacciones amilolíticas, lipásicas, proteolíticas, sean dadas en la materia viva con la finalidad de digerir los hidratos de carbono, albúminas o grasas con que ha de reponerse subviniendo a sus necesidades. La materia viva ni es movida por *esos propósitos* ni impulsada por *estas intenciones*. Así parece ser cuando estudiamos sus fenómenos desde un punto de vista antropomorfo; mas cuando la observamos tal como es, descubrimos que *ex ovo* viene integrada con los mismos materiales externos con que puede renovarse, a condición de adaptarlos a su forma o intrínseco modo de ser, y de ahí que ya nazca con la aptitud de cambiarlos según ella es; esa aptitud se especializa, respecto al producto *A* o el producto *B*, a medida que más y mejor los incorpora de sí, elevando su potencial al potencial energético de materia viva. Si, pues, existen amilasas o lipasas, no es porque

se desprendan espontáneamente de la materia viva esas reacciones zymóticas, sino porque estos productos integran su composición; si esas reacciones se especifican e intensifican preferentemente para el producto *A* o *B*, es porque con el incremento nutritivo de uno u otro se reforzó la energía de la reacción zymótica que ha de digerirlo, como si la capacidad digestiva de una determinada materia heteróloga estuviese en relación con la cantidad que de ella necesita el plasma vivo para reponerse. El impulso que mueve a la reacción zymótica de la materia viva no es, pues, según se ve, finalista, bien que en el estado actual de nuestros conocimientos seamos impotentes para describir cuál sea el mecanismo con que pone en juego esta acción.

Con los fermentos bacteriolíticos ocurre lo mismo. Ante el espectáculo de los humores que disuelven las bacterias o de los polinucleares hemáticos que las fagocitan, nos sentimos tentados irresistiblemente a creer que la naturaleza nos ha dotado de esos medios de defensa para salvarnos de los peligros de la infección. A la vista también de que esas defensas naturales se acrecientan poderosamente en la inmunidad adquirida, nos fascina la idea de que el organismo viene al mundo dotado de un sistema de defensas capaz de ser reforzado a medida que el asedio parasitario se hace más prepotente. Con este objeto imaginamos en los plasmas vivos un grupo zymógeno providente destinado a elaborar un fermento especial encargado de destruir los gérmenes, como si estos plasmas ya viniesen al mundo con la intuición de que ese peligro existe y hay que prevenirse contra él; así imaginamos también que la acción de ese fermento se facilita grandemente siempre que la substancia de estos gérmenes, pasada por el tamiz de los receptores celulares, haya creado la substancia específica que sobre aquéllos se fija.

Mientras así se conciben las defensas naturales y el plan

a que obedece su reforzamiento, nos vamos percatando, cada día más profundamente, que la materia parenteralmente ingresada no es asimilable en los plasmas mientras no sea digerida, y que esa acción digestiva lo mismo se ejerce sobre los bloques bacterianos y los productos que de su hidrolisis resultan que sobre otro producto heterólogo. No hay diferencia esencial entre la actividad digestiva desplegada ante el vibrión colérico o el septicémico y la que se despliega ante los granos de almidón o la abrina, ante la seda o el catgut con que se sutura una herida, ante el producto extraño que se forma con el embarazo o con el tumor maligno. En todos y cada uno de estos casos vemos la aplicación de la ley general de la materia viva que la mueve a crear el fermento adecuado que ha de transformar lo extraño (sea como fuere y sea lo que fuere) en propio, y en vista de esta condición general se nos desvanece como ilusoria la creencia de que los humores y los fagocitos disuelven las bacterias para evitar su implantación y con ella la infección, puesto que si realmente se propone algo la materia viva al atacarlas, no sería otro su fin que el de hacerlas idóneas para incorporar su materia tal como lo hace con todo producto extraño de ser potencialmente asimilable. No hay aquí, según se ve, una defensa finalista, de fondo antropomorfo; la defensa resulta de la nutrición misma.

Si se nos pregunta, pues, por qué el vibrión séptico no prolifera en los humores como en un vaso de cultivo, ni sobre los tejidos tal como en ellos se implanta cuando por su muerte hayan sido reducidos a la condición de materia inerte, contestaremos que es porque en estos humores y en los ambientes celulares existen zymasas que lo atacan y digieren. Si luego, pasando más allá del hecho, nos preguntamos cómo es que en estos humores y en estos ambientes existen estas zymasas, reconoceremos que es una catabolia viva la que las crea, cediendo al estímulo de la materia he-

teróloga, adecuadamente a su naturaleza química, sea cual fuere su clase, trátese o no de substancias bacterianas. La defensa contra las bacterias o las agresiones de sus productos solubles es de la misma naturaleza que la que se despliega ante la irrupción de toda materia extraña.

¿Por qué, pues, la materia viva se defiende de las bacterias? Porque se nutre con ellas, y para poder hacerlo necesita deshacerlas de como son, transformándolas de la misma manera que lo es cuanto es reductible a nutrimento. Supuesto que haya especies que no sean reductibles a nutrimento, de ellas el organismo no podrá defenderse precisamente por no ser digestibles, como no lo es, por ejemplo, la celulosa por los fermentos gastro-intestinales; supuesto que las haya que sólo sean parcialmente digeribles, de ellas el organismo no se defenderá como de las que asimila en totalidad, ni con ellas se crearán las mismas reacciones de inmunidad que se crean con otras.

El origen causal de las defensas orgánicas hay que buscarlo siempre en la nutrición. Bacteria fácilmente reductible a nutrimento es bacte riaya muy conocida de los plasmas vivos y, por ende, inofensiva; por el contrario, la bacteria que es desconocida de estos plasmas es siempre temible como pueda implantarse en ellos.

Seducidos por engañosas apariencias, nos figuramos que en el medio en que vivimos existen especies patógenas y especies saprofíticas, y lo creemos así por suponer que unas son dañinas por sí mismas y otras son inofensivas. No advertimos, al clasificarlas de esta manera, que su virulencia o su inocuidad no depende de las bacterias mismas, sino de que el organismo las conozca o no. De llevar incorporada su substancia en los plasmas vivos, desarrollan contra ellas una acción zymótica poderosa que las resuelve en nutrimento; mas si no las conocen y las bacterias se implantan y proliferan, el estímulo heterólogo no provoca reacción

alguna o la provoca débilmente y la infección sobreviene. Así observamos que una misma bacteria es virulenta o no, según sea el estado del organismo. El *B. anthracis*, que determina la explosión septicémica en corto espacio de tiempo, resulta un saprofito para el carnero sólidamente vacunado; la picadura de la pulga, que inocula el formidable *B. pestosus*, no provoca efecto alguno en el organismo indemne por extinguirlo *in situ* la reacción zymótica adoptada o específica, mientras que en el indefenso determina la más pavorosa de las infecciones. Claramente nos enseña la observación que si todos estuviésemos vacunados contra el carbunco o la peste, bien por procedimientos experimentales, bien por los procedimientos naturales que fortalecen al organismo contra el asedio de los gérmenes del medio en que vive, de que hablaremos en tiempo y sazón oportuna, consideraríamos una y otra especie como saprofíticas. Lo propio cabe decir de cuantas especies diputamos actualmente patógenas. Ellas dañan, decimos; ellas lesionan, ellas intoxican, ellas determinan efectos nocivos que no determinan otras: ellas son las que contienen, pues, por sí mismas lo que daña, lo que lesiona, lo que intoxica. Al plantear la cuestión en esta forma no advertimos que esa acción patógena desarrollada en ciertos organismos no se desarrolla en otros que son indemnes por haber adquirido la capacidad de nutrirse con ellos. Contendrán o no contendrán el tóxico o el principio que las hace nocivas; pero evidentemente su acción patógena no depende de que lo contengan o no, sino de que el organismo las conozca y pueda reducirlas fácilmente a nutrimento.

Abundando en el mismo criterio, damos también por cierto que las especies saprofíticas son tales por no contener principio alguno dañino. Mas reflexionando sobre el caso, advertimos que la más inofensiva de estas especies al proliferar en los humores, viviendo a sus expensas, for-

zosamente ha de descomponerlos más o menos radicalmente, y lo propio ha de ocurrir si se implanta en los tejidos. El germen prolifera precisamente porque se nutre, y no podría nutrirse sin modificar la materia ambiente adaptadamente a sus conveniencias tróficas, para lo cual necesita atacarla. Si las especies saprofíticas germinasen en el seno del organismo alterando la composición de los humores y atacando a la materia viva, ellas se comportarían como las especies patógenas; las estimamos inofensivas precisamente porque ni arraigan ni proliferan, sino que son disipadas maravillosamente bajo la acción poderosa de fermentos defensivos que en cortísimo tiempo los reducen a nutrimento como si de antiguo fuesen conocidos de la materia viva.

Cuando buscamos en la nutrición las fuentes de las defensas orgánicas, la inmunidad se nos presenta como el producto de una adaptación de la materia viva a la materia bacteriana de que en parte se alimenta. La indemnidad a las agresiones de una especie dada, implica, como condición de la misma, un comercio entre esta substancia y el plasma que al asimilarla llegó a conocerla reaccionando ante su estímulo; cuanto más activo es ese comercio, mayor es la capacidad digestiva que el organismo adquiere contra esa materia heteróloga; más dificultades encuentra el germen para implantarse y proliferar, por ser con mayor facilidad disuelto y reducido a nutrimento. Hay que buscar en el organismo, y no en la calidad del germen, la condición causal de los efectos que este germen determine, efectos que serán nulos, atenuados o francamente patógenos según sean las aptitudes digestivas que haya adquirido al incorporar su materia. Diríase que este organismo se comporta como un aparato transformador de la materia exterior en propia, y que a esa materia propia la llamamos viva porque de una manera autóctona, al parecer,

adquiere la capacidad digestiva del producto *A* o del producto *B* en sentido creciente a medida que en mayor cantidad los eleva a su potencial. Pues lo que pasa con toda clase de materiales alimenticios, pasa también con los productos bacterianos, que también son alimenticios. Según que hayan entrado en la composición de los plasmas vivos más exigua o abundantemente, así reaccionan esos plasmas ante ellos, así son más aptos o menos aptos para nutrirse con ellos; como sean desconocidos de esos plasmas, el organismo quedaría ante ellas indefenso. Cabe imaginar, con fundamento, que quien llegase a nuestro planeta desde un mundo en que no hubiese microbios sería devorado por ellos, porque su materia viva se comportaría ante ellos como si fuese materia inerte de cultivo. Si ahora se defiende y no le es hostil el medio en que pululan con asombrosa fecundidad es porque entraron a formar parte de su composición, de suerte que por existir en ese medio puede nutrirse con ellos, y por nutrirse con ellos convive con ellos sin peligro.

Aquí lo difícil, lo arduo, lo verdaderamente útil para el acervo científico, estriba en alcanzar el conocimiento de los medios prácticos con que el organismo llega a esta adaptación, que es como decir el conocimiento del mecanismo de que resulta esa indemnidad. Las condiciones del comercio que se establece entre la materia extraña de índole bacteriana y la materia viva, mediante el cual se crean unas defensas que de otro modo no existirían, constituyen el objetivo de las investigaciones del inmunólogo. Unas, las mejor estudiadas, son del orden experimental; otras, las más desatendidas, son del orden empírico o hijas de la observación pura. Mas antes de averiguar cómo se defiende el organismo de los gérmenes o cómo se inmuniza contra su acción, necesitamos saber qué queremos decir con la palabra *defensas* o con la palabra *inmunidad*, bien así como el

físico antes de estudiar cómo se refracta la luz en los cuerpos transparentes empleando el refractómetro, necesita saber clara y concretamente qué sea la refracción de la luz. De otra manera el sentido de estas palabras queda en el aire como borroso y vago, y cada cual es libre de usarlas como mejor le plazca, llevando la confusión a los dominios de la ciencia, donde cada palabra no debe tener más que una determinada significación. Y esto es lo que nos hemos propuesto en este capítulo. Sabemos ya qué queremos decir con las palabras inmunidad o defensas, a qué hechos concretos responde el sentido que les damos. La defensa no responde ya a un sentido antropomorfo, que es puramente conceptual, sino a los fenómenos de la nutrición, y para así poder concretarlo nos hemos visto obligados a exponer qué entendemos decir con la palabra nutrición, y así hemos dicho, compendiando brevísimamente lo expuesto: 1.°, que no hay materia heteróloga que pueda nutrir los plasmas vivos mientras no sea adaptada a la composición química de estos plasmas; 2.°, que la materia viva se adapta la materia heteróloga por medio de sus reacciones zymóticas; 3.°, que las reacciones zymóticas presuponen la elevación al potencial de materia viva de la misma materia heteróloga a la que adaptan su acción. Con aducir esos datos fisiológicos comprendemos claramente que las substancias microbianas no pueden nutrir de otra manera de como nutren las demás substancias.

El inmunólogo de nuestros tiempos no usa las palabras defensas y nutrición en el mismo sentido en que las empleamos nosotros, y esta es la razón de que no se plantee el problema de la inmunidad en los mismos términos que los nuestros. Como nosotros admite, por ser el hecho probado al fuego de la experimentación, que la inmunidad se establece con la nutrición alimentada con substancias inmunígenas; mas como soslaya el problema de cómo nutren

estas substancias, imagina que esta nutrición determina reacciones consecutivas, y estas reacciones son las que inmunizan, y no la nutrición misma. Así, nos inmunizamos contra la peste mediante la inyección de bacilos muertos. La inyección provoca una reacción local y general más o menos acentuada, según fuere la virulencia de los gérmenes, que desaparece en corto tiempo. Si transcurrido un plazo, prudencialmente fijable en nueve o doce días, se repite de nuevo, las reacciones no sobrevienen ya por estar el organismo vacunado. ¿Cómo se explica actualmente el proceso de esta vacunación? Se supone, de una parte, que los humores, por la alexina que contienen, los fagocitos de otra, reducen a materia soluble las masas bacilares; se supone, a la vez, que esa materia, que no ha sufrido más cambio que el de su estado físico, fijada en *los receptores*, da lugar a la neoformación de una substancia específica y a la misteriosa neoformación de la antitoxina. Conforme se ha indicado, dicha substancia específica, muy afine con los bacilos de que procede, favorece la acción de la alexina, que los bacterioliza con rapidez, mientras que por su lado la antitoxina neutraliza los tóxicos que esa bacteriolisis enérgica pone en libertad. Así es como se explica que la revacunación no surta ya efecto patógeno, por contar los humores y los propios fagocitos con una acción lísica más potente, y además con un accion antitóxica que neutraliza la toxina haciéndola inofensiva. Así se explica que el organismo quede armado con recursos de que antes de nutrirse con substancias inmunígenas carecía. Las reacciones preservatrices contra la posible implantación de los gérmenes infectantes y contra las agresiones de sus tóxicos son, según se ve, consecutivas a la nutrición misma.

Aparte de que la substancia bacteriana reducida a materia soluble no es afine con la materia viva por su naturaleza heteróloga, hay que convenir que esa nutrición, ali-

mentada con substancias inmunígenas que origina la neoformación de la substancia específica y la antitoxina, es una nutrición aparte de la nutrición general. De ninguna manera cabe englobar los procesos de la inmunización en los procesos fisiológicos de la nutrición. Nosotros no vemos que la inyección parenteral de una peptona dé lugar a la de la antipeptona respectiva. Las cosas no pasan así, ciertamente, ni con la peptona, ni con la ricina, ni con ninguna clase de proteicos o de hidratos de carbono; no se comprende, pues, cómo con las bacterias, cuyos principios componentes son fundamentalmente idénticos a los de todos estos pruductos alimenticios, puedan formarse estos *anticuerpos* tan extraordinarios examinados a la luz de los conocimientos fisiológicos que en la actualidad poseemos. Lo obvio y lo natural es creer que esos productos que inmunizan nutren como los demás, ya que no hay dos maneras de nutrirse: una para preservar al organismo de los peligros de la infección, y otra para reponerle de las pérdidas que experimenta.

Lo que ocurre en este punto, como he tenido ocasión de poner de relieve varias veces, es que el inmunólogo no se pregunta cómo nutren las substancias inmunígenas; que si se lo preguntara, pronto advertiría que los mismos mecanismos que dan lugar a la anabolia o al recambio de los productos alimenticios se ponen también en juego para estas substancias. Soslayando esta cuestión principalísima, quizás por no estimarla de su competencia, en vez de preguntarse cómo nutren las materias inmunígenas, fija toda su atención en lo que resulta de esta nutrición, y como observa que tras ella los humores acusan una manifiesta potencia antitóxica, infiere de ello que la nutrición ha creado una antitoxina y una substancia específica con las que se preserva de los peligros que anteriormente corría; mas de no soslayar la cuestión, se le presentaría bajo otra forma más en

armonía con el espíritu fisiológico. La materia bacteriana no es asimilable sino a condición de que haya sido previamente digerida. Con su incorporación en la materia viva, efectuada en estas condiciones, se aparece realmente en los plasmas una substancia específica; pero esta substancia no es liberada a los humores como si fuese inerte, fijándose sobre el antígeno en espera de que la alexina lo disuelva; ella es activa, ella es específicamente zymótica; con ella adquieren estos humores una potencia digestiva mayor de la que gozaban, y, como quien dice digestión, dice a la vez hidrolizar, fragmentar, dividir el conglomerado molecular, de ahí resulta que el producto tóxico deja de serlo por virtud de esa acción que de hecho resulta antitóxica. Unos mismos hechos deben ser interpretados de distinta manera, según los consideramos determinados por la nutrición o como el producto resultante de la misma. En realidad, son las reacciones zymóticas autóctonas de la materia viva las que preservan al organismo de la intrusión de la materia extraña, las que lo defienden de la infección, y no esos productos neoformados. Aquí lo difícil de explicar no es la conservación de la materia viva, pues sabemos de qué medios se vale para conservarse; lo difícil de explicar es el mecanismo de esas reacciones zymóticas autóctonas mediante las que se perpetúa. Ahí está el hondo misterio de la vida...

VIII

SUMARIO: La inmunidad como adaptación nutritiva.—Estudio de los medios con que cuenta el organismo para adaptar la materia bacteriana a la materia viva.—Zymasas humorales digestivas de las bacterias.—Su origen celular.—Zymogenia celular.—Distinción entre el plasma y el suero sanguíneo.—Paso de las substancias plasmáticas al suero a través del coágulo.—Bacteriolisis y fermentos bacteriolíticos.—Cómo estudian el bioquímico y el fisiólogo la digestión de un producto, y cómo puede estudiar el inmunólogo la digestión del producto bacteriano.—Digestión de las especies saprofíticas.—Digestión de las bacterias patógenas de virulencia degradada.—Digestión y asimilación del antígeno pestoso.—A qué llamamos *substancia específica*.—Su liberación al medio interno y reforzamiento de su acción zymótica.—Naturaleza de la función antitóxica que de su acción digestiva resulta.—La substancia específica y la *matière empêchante*.—Síntesis de lo expuesto.—Inmunidades particulares.—El problema que con ellos se plantea es en la actualidad insoluble.—La adaptación de los fermentos gastrointestinales.—La constitución de lo que llamamos materia viva.—Concepción dinámica de la adaptac ón.

Tuvimos ocasión de persuadirnos en el capítulo anterior de que la materia exterior pasa a formar parte de la materia viva, a condición de serle previamente adaptada por medio de su perfecta digestión. Vimos, al efecto, que con sus reacciones zymóticas autóctonas la desconfigura de como es exteriormente, ya dislocando sus moléculas, ya fragmentándolas, y con la anabolia se reconfigura adaptadamente a su patrón.

Con todo esto no hacíamos más que clavetear conceptos que están ya en la mente del fisiólogo, con la mira de aplicarlos a las cuestiones pertinentes de la inmunidad. Así decíamos que si las bacterias nos nutren, forzosamente deben hacerlo como las demás substancias alimenticias, po-

niéndose en juego los mismos mecanismos de la nutrición general. Ellas también deben ser digeridas, reducidas, sea como fuere, a moléculas anabolizables, pues de otra manera no serían asimilables, como no lo serían los demás productos alimenticios de no pasar por esas operaciones.

En la exposición de esa doctrina, a nosotros no nos estorbaba la toxicidad de las bacterias; ninguna necesidad teníamos de suponer que *la molécula toxófora* mataba las partes de la materia viva con que contactaba mientras se fijaba con *la molécula haptófora*, y no nos estorbaba porque, examinada la cuestión dentro de la más pura ortodoxia fisiológica, observábamos que el organismo inmune se nutre con los antígenos tóxicos, por la sencillísima razón de que para ese organismo no son tóxicos, sino substancias inofensivas, como para ese organismo no hay bacterias patógenas, pues ellas se comportan como banales saprofíticos, y por ese motivo, precisamente, decimos que es inmune. Adquirió la capacidad de reducir a nutrimento las bacterias nocivas, y dejaron de serlo como la adquirió respecto la toxina tetánica o diftérica, y por esto estas toxinas, que empezaron por ser mortales a dosis sumamente refractas, acaban por ser productos alimenticios. Y eso, decíamos, es la inmunidad adquirida. Ella se consiguió entablando un comercio activísimo entre la materia exterior de naturaleza bacteriana y el propio organismo. Al principio, ese comercio resulta muy lesivo; pero como la nutrición pueda adaptarse a esas materias importadas del mundo exterior y enriquecer la materia viva con la incorporación de estos productos, lo lesivo se suaviza progresivamente, y sin dificultad alguna el cambio se establece como con los demás productos.

Así es la inmunidad como concepto general. Cuando decimos de un caballo que está inmunizado contra una toxina, queremos decir que se hizo insensible a sus agresio-

nes a medida que adquirió la capacidad de nutrirse con ella; cuando decimos que se hizo insensible a la inoculación del virus pestoso, muerto o vivo, queremos manifestar que lo que dañaba, no daña sólo porque la materia viva supo transformar el virus en producto alimenticio. Véase, pues, como la inmunidad no es nada más que una adaptación nutritiva. Mas con fijar el concepto de la inmunidad, condensando su contenido en la idea madre de esa adaptación, nada sabemos de cómo esta adaptación se hace, de los mecanismos que han de ponerse en juego para alcanzar tan beneficioso resultado. Sabemos, bajo la inspiración de una ley fisiológica superior, que la materia inmunígena no será plasmada mientras no sea digerida, y no hemos estudiado qué fermentos la digieren, su manera de obrar, sus orígenes, el mecanismo de su reforzamiento. Sabemos que las toxinas dejan de serlo, y no hemos tratado de averiguar cómo pasan al estado de inocuidad, como no hemos tratado de averiguar cómo es que los gérmenes patógenos son inofensivos para el organismo inmune. Estas cuestiones nuevas presuponen el concepto formulado como la base de que arrancan, como el punto de vista que las informa y las propone; más su esclarecimiento sólo es posible reclamando de la experiencia el conocimiento de los hechos que necesitamos para llegar a la explicación deseada. Con ellos cabe orientar la investigación por nuevos derroteros y salir del atasco en que quedó empotrado desde Ehrlich el problema de la inmunidad.

De los medios con que cuenta el organismo para digerir las substancias bacterianas, ya se hizo mención en páginas anteriores relatando las experiencias que las demuestran, y si bien no han sido integrados en la ciencia por no haberse dignado comprobarlos los que se dedican a estos trabajos, ni de ello tengo yo la culpa, ni los hechos dejan de ser hechos porque los prejuicios de una genera-

ción los haya condenado al olvido por creerlos infundados. No es la primera vez que esto ocurre en la historia de las ciencias. Nosotros los recordamos de nuevo, y al repetirlos lo haremos con la mira de filiarlos unos respecto de otros, formulando, mediante su natural conexión, la teoría de la inmunidad hasta donde buenamente se pueda.

Para iniciar el proceso de la digestión de las bacterias, existen en el humor sanguíneo zymasas que los atacan. Cuando se descubrieron en el suero se interpretó el fenómeno como una simple fusión de los bloques bacterianos, y se supuso que esa fusión era uniforme para la generalidad de las especies. Esa última hipótesis no descansa sobre una investigación experimental. Ignoramos a ciencia cierta si según proceda el suero de unos u otros individuos se muestra más activo preferentemente para una determinada especie que para otra, o bien si su acción es realmente uniforme.

Sin ánimo de prejuzgar hechos todavía inexplorados, recordaremos también que, al tratar de este asunto, apuntamos que las substancias zymóticamente activas que existen diluídas en el humor sanguíneo proceden de las células. Durante el primer quinquenio del presente siglo, en distintas comunicaciones y memorias de que en su lugar hicimos mención, nos esforzamos en demostrar que el prensado de las glándulas tiroides y de los músculos frescos, previamente triturados, suministran jugos dotados de una potencia bacteriolítica intensísima para un gran número de especies bacterianas. Lo propio sucede con la maceración del hígado, bazo, riñón, ganglios linfáticos, pulmones, etc. Las células ceden al agua de maceración substancias zymóticamente activas, las más de ellas con suma rapidez; las menos, como el tejido ganglionar linfático y tejido nervioso, con más lentitud. Ensayadas estas zymasas con cuerpos bactéricos disuelven grandes masas de cultivos, quedando como residuo un mucílago soluble en soluciones débiles

de sosa. Si en vez de ensayar su acción sobre las bacterias se ensayasen con otros productos, tal como lo hace Abderhalden respecto del plasma sanguíneo, es natural creer que también los atacarían; pero en los tiempos en que se emprendieron estos trabajos, ni se había dilatado, como después se hizo, el campo de la observación hasta este punto, ni se habían estatuído los métodos de experimentación, hoy conocidos, que permitieran hacerlo.

Las acciones zymóticas que *in vitro* comprobamos en los plasmas celulares a condición de reducirlos previamente a materia soluble, existen de la misma manera en condiciones fisiológicas o *in vivo* en los zumos que exudan o segregan las células como productos de su catabolia. Como la glucemia del hígado *in vivo*, os decía en otra parte, es en el fondo de la misma naturaleza que la que tiene lugar *post mortem*, así la plasmolisis de los elementos celulares suministra en condiciones fisiológicas zumos dotados de las mismas propiedades que las de los jugos que resultan de su prensado o de su maceración. De elaboración y exudación lentas, forman como un ambiente diferenciado en el seno de las agrupaciones celulares homogéneas, pasando luego poco a poco a la circulación general y difundiendo así en los humores sus propiedades digestivas. Ignoramos lo que resulta de su mezcla: si se activan, tal como ocurre con la enteroquinasa con los fermentos procedentes del tramo superior; si se uniforma su acción; si esa acción requiere para manifestarse una condición especial sin la cual se anula (tal como ocurre con el fermento pépsico respecto a la acidez, con los fermentos pancreáticos respecto a la alcalinidad), sobre cuya naturaleza se han aventurado ya algunas conjeturas: lo único que sabemos con seguridad es que las zymasas bacterianas existen en el humor sanguíneo, que cabe aumentarlas activando su paso a la circulación general desde los remansos celulares.

De nuevo haré memoria del experimento que así tiende a demostrarlo. Inyectando a los perros dosis masivas de solución salina isotónica, a las veinticuatro horas de practicada la inyección las medidas crioscópicas demuestran sin ningún género de duda que la concentración del medio interno aumenta notablemente, como si los productos catabólicos de los ambientes celulares fuesen arrastrados a la circulación general. Repetido el experimento en los conejos, se comprueba *in vitro* que el suero de estos animales es mucho más bacteriolítico que en condiciones normales, factor que explica satisfactoriamente que el sujeto del experimento resista a la inoculación del virus carbuncoso practicada a las veinticuatro horas después de la inyección salina. Al cabo de tres días el animal recobra su tonalidad normal, se restablece la tasa ordinaria del N. urinario, y como se vuelva a inocular el virus carbuncoso, sucumbe a su acción como los testigos.

No necesito encarecer la fuerza demostrativa de estos hechos. Con ellos se descubre que al afluir al medio interno los productos de la plasmolisis, aumentando así su concentración, sus propiedades zymóticas, ensayadas sobre el *B. anthracis*, se acrecientan en tal extremo que hacen temporalmente refractario a un animal tan receptivo como el conejo a la inoculación de este germen. Es natural creer que se acrecientan también para el sinnúmero de especies que normalmente atacan estos humores, así como sobre los productos heterólogos que digiere el plasma sanguíneo. Hay que considerar, pues, esas propiedades zymóticas como susceptibles de aumento o diminución por estar estrechamente ligadas a las modalidades del movimiento nutritivo.

De antiguo, según se ha dicho, son conocidas las propiedades zymóticas del suero sanguíneo respecto a los cuerpos bacterianos; pero estas propiedades le son trans-

mitidas desde el plasma en cantidad variable. Hay que distinguir entre el plasma y el suero sanguíneo. El suero no es un producto fisiológico, sino un producto cadavérico; el plasma, por el contrario, es un producto natural que contiene íntegramente los productos de la catabolia celular, a más de otros elementos, disueltos en una masa de composición fundamentalmente salina. Ahora bien: cuando el medio interno, con sus elementos formes y solubles, es trasegado por medio de la sangría del organismo a un recipiente, se coagula, y de la masa sólida se escinde la parte líquida que denominamos suero. No nos es tan conocido el mecanismo íntimo de esta coagulación que podamos asegurar que los productos de la catabolia queden totalmente libres o parcialmente retenidos o fijados; lo que sí observamos es que, según sean las condiciones físicas del coágulo, la cantidad del suero escindido varía, como varía también su calidad. El reticulo del coágulo de la sangre del perro es muy prieto, y el suero que a su través se filtra es pobrísimo en principios catabólicos, mientras que pasan muy fácilmente al través del coágulo de la sangre del conejo o del caballo. Aun en estos animales cabe observar que la cantidad de suero que se obtiene de una misma sangría varía con los individuos sangrados, y hasta varía con el estado de estos individuos, y es lógico creer que con estas variaciones coincida también una variación en la cantidad de substancias filtradas. No cabe, pues, establecer una relación invariable y constante entre las propiedades zymóticas realmente existentes en el medio interno y las que comprobamos en el suero. Puede ocurrir perfectamente que el bacilo carbuncoso sea fácilmente digerido en el medio interno del perro, y en cambio su suero se muestre inactivo; puede ocurrir también que la potencia bacteriolítica de un suero varíe con los individuos y hasta con el estado de estos individuos.

Ninguno de estos factores se tuvo en cuenta cuando se descubrieron esas defensas humorales; dióse por supuesto que los fenómenos observados *in vitro* eran reflejo de lo que ocurría en condiciones fisiológicas. Nadie se preguntó entonces cuál era su naturaleza ni cuál era su origen; se consignó el hecho, sin inquirir si el suero era bactericida a manera de los antisépticos o bacteriolítico a manera de los fermentos; sin inquirir tampoco si esas propiedades eran nativas en el suero o eran debidas a las funciones celulares. Fué Metchnikoff el primero que vinculó su producción de un determinado elemento celular. Al atribuirles Ehrlich un origen pluricelular, se abstuvo de investigar cómo y de qué manera las células comunicaban a los humores esas funciones defensivas; limitóse a referir su nacimiento a *la virtud* de ciertos grupos zimógenos, sin pasar más allá. De ahí que de entonces acá en las zymasas bacteriolíticas, que han seguido denominándose alexinas, no se haya visto más que un medio de depuración de los humores salvaguardando las células del acceso de los gérmenes. Así se ha consolidado y generalizado la creencia de que la alexina, como su nombre indica, es una substancia protectora, uniformemente repartida, con tasa quizá invariable, como la de la sal o la glucosa, que, por destruir los gérmenes, preserva de la infección a los elementos celulares.

Viendo las cosas como son, se desvanece la concepción de *la alexina.* No es cierto que en el suero exista una substancia especial que bañe los cuerpos celulares protegiéndolos contra el acceso de los gérmenes por estar encargada de disolverlos. Lo que realmente existe en el suero son substancias activas, productos de la zymogenia celular, que atacan las bacterias, como atacan otros cuerpos. A la suma de acciones que ejercen sobre los cuerpos bacterianos y sus productos hasta su completa digestión la llamamos *bacteriolisis;* a las substancias de que esta acción está

vinculada las designamos con el nombre de *fermentos bacteriolíticos*.

Dado que estos fermentos actúan sobre la materia bacteriana de la misma manera que los peptolíticos sobre las peptonas, los gastrointestinales sobre la masa alimenticia, parece que el inmunólogo viene obligado a estudiarlos, en la medida de lo posible, desde el mismo punto de vista y hasta con procedimientos experimentales análogos a los empleados por el químico y por el fisiólogo; pero este ideal no puede ser llevado a la práctica. La razón es clara. El químico, al inyectar, por ejemplo, el azúcar de caña, conoce la composición de este cuerpo y queda, por lo tanto, en condiciones de poder observar luego si al mezclarlo *in vitro* con el plasma se descompone o no. El fisiólogo, por su parte, al observar la potencia digestiva de un jugo gástrico adaptado a la carne, está en condiciones de comprobar si ese mismo jugo, recogido en el pequeño estómago artificialmente creado para llevar a cabo el experimento, ejerce o no la misma acción sobre la caseína, porque con antelación conoce uno y otro producto. El inmunólogo no se encuentra en tan favorables condiciones, ya que no le es dable observar directamente la digestión de las substancias inmunígenas, sino inducirla de las reacciones que acusa el organismo que se inmuniza. Al inyectar, por ejemplo, a un caballo dosis refractas de una substancia tan desconocida como una toxina, no nos es posible apreciar *visualmente* si ese cuerpo se hidrata, hidroliza o desintegra en fragmentos, porque como no sabemos lo que es, no podemos observar lo que pasa en sus componentes. Las reacciones químicas que experimenta bajo la acción del fermento no son apreciables objetivamente hoy por hoy; mas como determina reacciones en la materia viva, de una manera inmediata o lejana, nos es posible estudiar objetivamente estas reacciones y relacionarlas con ciertas transformaciones de la mate-

ria inyectada que concretamente ignoramos en qué consisten. Los efectos inmediatos de la toxina se nos muestran bajo la forma de una agresión local con resonancia más o menos general. Ese cuerpo es químicamente agresivo bajo una forma dada, y por esta razón, y no por otra, lo conceptuamos de composición diferente que la que determina agresiones de distinta forma. No es, pues, el análisis químico, sino el reactivo animal, quien nos enseña lo que sabemos acerca de su composición. Curadas las primeras agresiones y restablecida la normalidad alterada, al repetir las mismas dosis ya observamos que las reacciones no son las mismas, a pesar de ser la misma la substancia agresora, y esto nos mueve a estudiar lo que pasa en ese organismo que, ante una misma causa, responde con tan distintos efectos. Con ello planteamos el problema de la inmunidad en términos ciertamente bien distintos de como el bioquímico se plantea el suyo. Debemos observar las reacciones que acusa la materia viva conexionadamente con las transformaciones que ha experimentado la substancia cuyo ingreso ha dado lugar al desarrollo de ese proceso; mas como esas transformaciones nos son directamente desconocidas, debemos concebirlas o conjeturarlas por analogía con lo que pasa con otras que positivamente conocemos. Nosotros no podemos inferir la aparición del fermento de la desintegración como el bioquímico; pero en vista de que la agresión se modifica atenuándose, debemos conjeturar que bajo su influencia sobreviene esa modificación que concretamente no sabemos en qué consiste. No podemos determinar cualitativamente el aumento de estas modificaciones a medida que el animal se inmuniza; pero en vista de que soporta dosis cada vez mayores, debemos conjeturar que su causa productora, o sea el fermento, cada vez es más poderoso y capaz de transformar en inofensiva una mayor cantidad de esa substancia inicialmente tan tóxica. Procediendo siem-

pre por analogía, concebiremos la nutrición alimentada con cuerpos inmunígenos bajo la misma forma con que concebimos la nutrición alimentada por materiales proteicos o hidrocarbonados; y si bien es verdad que, caminando por esa vía, no llegaremos a formular, como el fisiólogo, una teoría de las combustiones, por ejemplo, determinando cómo y de qué manera la materia viva suministra desde muy lejos los materiales comburentes, no lo es menos que en más modesta esfera llegaremos también a prever cuándo se presentará tal o cual reacción peculiar a la inmunidad, o cuándo y cómo dejará de presentarse.

Desde luego, cabe observar que ante las especies saprofíticas, que son la inmensa mayoría de las que pueblan el ambiente en que vivimos, el organismo se comporta como si dispusiese de recursos poderosos para reducir fácilmente su materia a nutrimento. En otro tiempo llevé a cabo el siguiente trabajo experimental sobre el estreptococo de la fermentación amoniacal, con la idea de transformarlo en patógeno. Tal como se cultiva espontáneamente en los orines, algunas veces en estado puro, lo inyectaba, a la dosis de 2 c. c., en la cara interna del muslo de los conejos; y no al cabo de algunos días, al cabo de veinticuatro horas, no me era ya posible recoger simiente para un segundo paso. Repetida después la inyección a mayor dosis en los senos peritoneales, me sucedió lo mismo, todavía con mayor rapidez. Las cadenillas se desarticulan en los humores ambientes con una facilidad increíble; los cocos sueltos se hinchan y transparentan hasta convertirse en una mancha hialina resistente a la tinción, que acaba también por desaparecer. Quise probar, visto el fracaso, si en los orines en que el estreptococo brotaba mezclado a otras especies bacterianas, la simbiosis favorecía la implantación del primero; y lo que comprobé siempre, por mucho que estas especies variasen, es que todas ellas se resolvían, en el seno de los

humores o de los leucocitos que las fagocitaban, como el primero.

Cabe ampliar a la generalidad de las especies saprofíticas lo que indicamos respecto de las anteriores. Las mismas especies patógenas pasan espontáneamente a inofensivas. Los cultivos abandonados de estreptococos, muy virulentos en su día, se nos presentan dotados de escaso o nulo poder vegetativo. Los granos son gruesos y deformados; las cadenillas en que se articulan tan frágiles, que basta una ligera sacudida para romperlas. Inoculados en la oreja de los conejos, en la que levantaban en otro tiempo una erisipela típica, no lesionan las más de las veces: todo lo más, si se cargó la dosis, determinan a la larga un absceso del tamaño de un guisante o una avellana, de fácil curación. En tal estado, los cocos son la presa de los fermentos humorales que los disuelven, o de los leucocitos que los fagocitan. Lo propio que del estreptococo, cabe decir del pneumococo, del bacilo del muermo, del carbuncoso, incluso del de la peste, cuya virulencia se degrada bajo la sola acción de los medios naturales de tal modo, que resulta muy difícil regenerarla.

El fenómeno es tan general, y además tan conocido, que no hay necesidad de insistir sobre el mismo. Si aquí lo intercalamos y llamamos sobre él la atención, es con la mira interesada de poner de manifiesto que, cuando experimentalmente inmunizamos al animal, le ponemos en condiciones de proceder con la bacteria patógena de una manera análoga a como procede de ordinario con las especies inofensivas. Inmunizarse contra un germen patógeno quiere decir dificultar su implantación y proliferación consecutiva, hacer al organismo indemne a las agresiones de sus productos a que antes de haber alcanzado la inmunidad se mostraba tan sensible, y siendo esto así, claramente comprendemos que, al inmunizarlo, le ponemos en condiciones

que le permitan comportarse con la bacteria patógena tal como comúnmente se comporta con las saprofíticas.

No nos preocupemos en este momento de si sólo nos inmunizamos contra los gérmenes dañinos y no lo hacemos con los inofensivos, por no haber necesidad de ello, dado que disponemos de recursos naturales para aniquilarlos; en vez de prejuzgar así la cuestión, reflexionemos, por el contrario, que no hay gérmenes patógenos para los organismos sólidamente vacunados; reflexionemos también que los que estimamos como nativamente saprofíticos, de proliferar en los humores y tejidos, serían patógenos, y de todo ello concluiremos que el que un germen sea o no infectante no depende del germen mismo, conforme indicábamos anteriormente, sino del estado del organismo, o sea de que esté o no esté en condiciones de digerirlo y reducirlo a substancia alimenticia.

Proponerse investigar cómo llega el organismo a reducir a la ínfima clase de saprofitos a las propias bacterias patógenas; cómo tolera sin peligro el cultivo del bacilo tífico, incesantemente renovado en las vías biliares de los portadores; cómo anula los efectos mortales de la toxina, es proponerse el problema de la inmunidad adquirida. Para emprender su estudio necesitamos ante todo observar lo que pasa mientras se desenvuelven los procesos inmunizantes, y cuanto mejor lo observemos, libre la mente de toda sugestión, y ateniéndonos exclusivamente a la verdad objetiva, más nos penetraremos de que en todo proceso inmunígeno hay, como fondo común, la reducción a materia alimenticia de la materia antigénica y su incorporación a la materia viva.

Tomemos como tipo de inmunización la peste, por ejemplo. Al inocular a un caballo bacilos puros de ese morbo, previamente muertos por el calor, observamos que una dosis mínima determina reacciones locales y generales

al pasar al estado soluble la substancia bacilar bajo la acción de las bacteriolisinas naturales. De ninguna manera debemos creer que esa acción zymótica se limita a disolverlos, como generalmente se cree; su acción persiste sobre la substancia soluble demoliendo los conglomerados moleculares y resolviéndolos en moléculas más pequeñas, cuya naturaleza química difiere de la propia de la molécula integral de que formaron parte. De este obscurísimo proceso nada en concreto sabemos; pero esto no obsta para poder asegurar que la digestión de la materia bacilar ha de pasar por los mismos trámites por que pasa toda materia heteróloga que llega al estado de nutrimento. De nuevo recordaremos (y la insistencia en este punto es excusable por ser el tema tan fundamental) que los plasmas vivos del animal se perpetúan indefinidamente a través de las generaciones tales como son, por configurarse los hidratos de carbono procedentes del trigo o del arroz, o los proteicos procedentes del huevo o de la carne, y toda clase de alimentos, según su propia configuración. Si esto es ley o condición fisiológica de todo producto alimenticio, también lo es que la substancia bacilar que haya sido reducida a nutrimento bajo la acción de los fermentos adecuados no es incorporable a los plasmas, sino a condición de configurarse según ellos son y no según lo estaban en el bacilo. Aquí, lo que queda abierto a investigaciones ulteriores no es el hecho, sino el mecanismo a que obedece; mas, independientemente de este mecanismo, disgréguese como sea *la molécula pestosa*, ello es que a la configuracion del plasma se adapta, y así es como se integra.

Con elevarse la substancia bacilar al potencial energético de materia viva, se ha creado por síntesis *una substancia específica*. Llamamos específica a esta substancia por dos razones a cual más poderosas: la primera, porque procede de un determinado antígeno y no de otro alguno; la segun-

da, por ser la misma materia inmunígena en otra forma molecular, de suerte que cabe conjeturar con fundamento que, de ser reversible el proceso que la llevó al estado de nutrimento, nos hallaríamos de nuevo con la misma materia inmunígena o, cuando menos, con una suma más o menos completa de sus fragmentos, ya que hay que tener en cuenta que, con el recambio, pueden haberse disipado algunos de sus elementos.

La substancia específica no se almacena pasivamente en los plasmas; ella cataboliza, como todo plasma vivo, con mayor o menor lentitud, más o menos activamente; se fluidifica y exuda en los limbos celulares, de cuyos remansos pasa poco a poco a la circulación general. La experiencia nos enseña, en efecto, que, con su dilución en los humores, se refuerza la energía zymótica con que es atacada la materia antigénica. Así observamos que si una primera dosis determinó lesión local y reacción general, al repetirse al cabo de unos días ya resulta más benigna. Ese refuerzo inicial se acentúa después progresivamente, de modo que se la puede doblar, triplicar, quintuplicar y aun centuplicar, y más todavía si se procede siempre con la debida mesura. El animal se insensibiliza a la acción de una substancia a la que de buenas a primeras se mostró muy sensible, como si en el nuevo estado que se crea esta substancia fuese inofensiva; con ese nuevo estado se hace, además, refractario a la implantación del germen vivo, de suerte que, de inoculárselo, en vez de infectar, es destruído *in situ* como si se tratara de una especie saprofítica.

La determinante de ese proceso hay que buscarla inicialmente en la digestión de la primera materia inyectada. Con esa penosa digestión suministróse a los plasmas celulares una cierta cantidad de nutrimento que se elevará al potencial de materia viva en forma de substancia específica. La catabolia de esta substancia modifica la zymogenia

celular, confiriéndole una mayor aptitud para digerir la materia antigénica de que originariamente procede, como si fuese ese fermento el medio de que el organismo dispone para poder mejor transformar en propia esa materia extraña. A medida que las inyecciones se repiten en el caballo, más se acrecienta la cantidad de substancia específica en los plasmas celulares, más activa es la zymogenia específica, en mayor cantidad es acarreado el fermento a los humores, más activa es también la digestión de la materia antigénica. Los fenómenos, según se ve, se desenvuelven dentro de un círculo cerrado, y se desarrollan para el bacilo pestoso bajo la acción de los mismos mecanismos fisiológicos que se ponen en juego para digerir cualquier otro proteico o hidrato de carbono.

La proteolisis de que es objeto la materia antigénica claramente nos pone de manifiesto que lo que fué *molécula pestosa* deja de serlo con sólo quedar reducida a una suma de moléculas más pequeñas, y de ahí que esa función digestiva resulte de hecho una función antitóxica, tanto más enérgica cuanto mayor sea la potencia digestiva de los humores. Véase, pues, cómo una substancia tan nociva como la del bacilo pestoso pasa a ser inofensiva con semejante operación. De creer, con las teorías reinantes, que la substancia específica es pasiva y se deposita sobre el antígeno, en espera de que la alexina la solubilice, ya no es posible explicar la antitoxia de esta manera, por cuanto la liberación de los tóxicos de la masa bacilar, al pasar al estado soluble, en vez de una antitoxia determinará una hipertoxia; mas, con atribuir a la substancia específica las mismas propiedades zymóticas que atribuímos a toda materia viva, y formarnos una idea clara del proceso digestivo, ya no sentimos la necesidad de inventar un antitóxico que neutralice substancialmente la toxina para explicarnos su inocuidad.

La substancia específica no sólo es antitóxica por atacar los bloques bacterianos hasta reducirlos a nutrimento, si que también lo es sin necesidad de disolver estos bloques. Es sabido que cuando se hiperinmuniza al caballo con cultivos de difteria o tétanos, el suero de estos animales goza simultáneamente de propiedades bacteriolíticas y antitóxicas; mas cuando se le hiperinmuniza únicamente con toxina tetánica o diftérica, la fusión de los gérmenes no se activa como en el caso anterior. En realidad, el animal se ha nutrido con las materias exógenas de estos bacilos, y las propiedades zymóticas de la substancia específica resultante ataca específicamente estas materias dejando morfológicamente íntegras las masas bacilares, bien que atenuándolas. Cómo se ejerza esta acción es difícil precisarlo. Sabemos que estas substancias antitóxicas son productos de composición muy instable, que con sólo dislocar sus meléculas de su estereometría se inactivan, que pueden reactivarse, volviendo a su propio estado, por procedimientos experimentales bien conocidos. No es maravilla, pues, que los bacilos, diluídos en el suero *in vitro* o en el seno del organismo, se atenúen bajo la influencia zymótica de la substancia específica, y en estas nuevas condiciones el organismo se comporta con ellos como se comporta de ordinario con toda suerte de especies saprofíticas.

Aparte la acción zymótica de la substancia específica, la proliferación de los gérmenes antígenos es posible venga cohibida o dificultada por la naturaleza química misma de esta substancia. Se recordará que durante largo tiempo la escuela francesa sostuvo abiertamente la tesis que la substancia vaccinal era un sedimento de substancia bacteriana. En apoyo de esta idea luminosa se adujeron valiosos hechos. La resiembra practicada en un tubo en que se hubiera practicado el raspado del cultivo de *B. Anthracis*, no prosperaba. Lo propio se observaba con otras muchas es-

pecies. De estos tubos se decía entonces que estaban *vacunados*. Publiqué yo a la sazón, en la *Gaceta Médica Catalana*, un modestísimo trabajo en que hacía notar, entre otros hechos de menor cuantía, que para que dos colonias de una especie dada se desarrollen en la gelosa con sus caracteres típicos precisa una distancia conveniente; si esa distancia se acorta, se influencia en gran manera su crecimiento, deformándose. A la distancia de dos a tres centímetros, dos colonias de *B. Anthracis* ya no crecen redondas, sino ovalándose, como si el terreno en que debieran extenderse estuviera imbibido de una substancia esterilizante que desde una y otra se difunde; a medida que la distancia se acorta, más se desarrollan las colonias por su lado libre; si por su proximidad llegan a soldarse, en la línea en que se unen, el cultivo no es de mucho tan denso como en las curvas libres de esta influencia.

Se demostró en aquellos tiempos que el bacilo diftérico cultivado en suero antidiftérico solidificado se atenúa desde el primer paso y no se cultiva tan espléndidamente como en el suero normal; el mismo hecho se comprobó también respecto del cultivo de otros gérmenes con sus respectivos sueros.

Roger, en demostración de la tesis, pasando más allá de estos hechos, publicó un experimento, digno de loa y remembranza, que ha caído en el olvido, sin haber sido rectificado. Vacunaba sólidamente a un conejo con el bacilo del carbunco sintomátieo, y luego, después de sacrificado, avulsionaba con las mayores precauciones uno de sus muslos y en el seno de la masa muscular sembraba el virus, operación que se repetía sobre el muslo de otro conejo sano que servía de testigo. Mientras que en el testigo el cultivo se desarrollaba bien, con intenso desprendimiento gaseoso, el muslo del conejo vacunado permanecía estéril.

Estos y otros hechos análogos demuestran cumplidamente lo que está en el ánimo de los bacteriólogos sin excepción, es a saber: que los gérmenes esterilizan el medio en que se desarrollan si en él se acumulan sus productos. A esos productos, Bouchard los bautizó con la denominación de *matière empêchante*. La substancia vaccinal, que desde Chauveau venía considerándose como la condición más fundamental de la inmunidad adquirida, se afianzó al descubrirse, avanzando un paso más, que esta substancia dificultaba la vegetación del germen específicamente.

No es necesario insistir en que el hecho, tan claramente demostrado por la escuela francesa, constituye un factor importantísimo de la inmunidad adquirida; pero sin aunarlo de otros hechos que el progreso de los tiempos trajo consigo, es innegable que, aisladamente considerado, no basta para explicarla. Difícilmente cabe concebir cómo puede sedimentarse pasivamente en el organismo, donde todo se renueva y transforma, esa materia extraña, y más difícilmente se concibe que pueda esterilizarlo para una nueva sementera. Mas con aunar este hecho básico de otros hechos no menos interesantes que desfilan en el proceso de la inmunidad, nosotros vemos que esta substancia vaccinal o inmunígena, después de digerida convenientemente, pasa a formar parte integrante de los plasmas vivos en forma de substancia específica, producto ulterior en que ha sido transformada. Cuando con la zymogenia celular reingresa a los humores, lo que fué *matière empêchante* y es ahora substancia plasmática soluble, dotada de virtudes digestivas, ataca los bloques bacterianos y ataca los productos que resultan de su lisis; mas independientemente de esas propiedades zymóticas, cabe admitir que por su misma naturaleza química dificulta la implantación y proliferación de los gérmenes de que procede. Bajo este supuesto, la acción de la substancia específica sería doble sobre el germen antígeno;

de un lado, anula la acción mortificante que los productos agresivos de la bacteria ejercen sobre el organismo o la parte atacada, y de otro lado, se opone a su germinación, por hallarse el territorio orgánico en que ha de sembrarse en condiciones equiparables a las del tubo vacunado. En la placa diftérica del sujeto tratado con suero específico podemos representarnos el concurso de ambos medios de defensa. Sabemos que haciendo cortes seriados de la membrana diftérica, desde su superficie exterior hasta la adherente al epitelio, se descubre que es en esas capas donde el cultivo del bacilo vegeta con mayor pureza. Con las agresiones de sus tóxicos mortifica la región, tendiendo a reducirla a la condición de materia inerte de cultivo; si en estas condiciones, y mediante una inyección de suero antidiftérico, llega a la región una substancia que por su potencia zymótica anula los efectos agresivos de los productos exógenos del bacilo y los atenúa en los extractos implantados sobre el epitelio, y si a la vez consideramos que esa acción está vinculada a una substancia de tal naturaleza que se opone a su germinación, a la vista tendremos las fuerzas de resistencia que determinan el desprendimiento de la placa, ya que el bacilo ni puede agredir con la anulación de sus productos agresivos, ni puede buenamente germinar sobre un terreno imbibido de sus propios productos.

Haciendo ahora un alto y volviendo la vista al camino recorrido, recordemos que quien dice inmunidad dice capacidad de transformar la materia bacteriana en substancia alimenticia. Cuando en el lenguaje vulgar decimos de Fulano que está inmunizado contra el tifus, de Mengano que lo está contra la peste, queremos significar que no pueden contraer una u otra de estas enfermedades. Con ello consignamos un hecho que no sabemos en qué consiste, y necesitamos elevarnos sobre el hecho empírico y averiguar en virtud de qué uno y otro viven preservados o defendi-

dos del morbo. Bien averiguado el caso, después de largas y difíciles pesquisas, nos hallamos al fin con que uno y otro sujeto se eximieron del peligro que corrían en cuanto pudieron utilizar los agentes morbosos como producto alimenticio. Y así es como se nos propone la magna cuestión de cómo pudieron hacerlo. Necesitábamos conocer los recursos de que se valieron para llegar a ese objetivo, y ésta es la empresa que acometimos en este capítulo. Estos recursos a la vista están, bien que no hayan sido valorados en su justa medida. Veíamos fundirse las bacterias en los humores, y en vista de esta fusión, nos limitábamos a decir: en estos humores hay una cosa o una substancia que los funde. Con lo cual creíamos haber acertado con lo que defiende al organismo del acceso de los gérmenes, formulándose así, sin razonarlo, un prejuicio antropomorfo. Esa alexina era para nosotros algo así como es el vestido contra el frío, algo como una dote de la Naturaleza para defendernos de las bacterias. Y ahí nos atascamos, por parecernos suficiente la fusión de las bacterias para la defensa. Salimos del atasco cuando, descontentos de esa visión empírica del hecho, pasamos más allá y nos preguntamos qué es de esa materia fundida, qué se hace con esa materia soluble o para qué sirve. Y entonces es cuando asociamos al hecho nuestros conocimientos acerca los agentes zymóticos, y no creímos ya que se trata de una simple fusión, ni creímos que esto se haga con la mira de destruir los gérmenes y defendernos. Como la hemolisina no se limita a sacudir la hemoglobina del estroma en que está montada, haciéndola soluble, sino que su acción trasciende más allá, así las bacteriolisinas humorales no se limitan a disolver las bacterias: sobre esa materia soluble actúan, hasta transformarla en materia anabolizable, y así es como salta en la mente, sin violencia y por manera espontánea y naturalísima, la comprensión de que esa materia bacteriana es di-

gerida en igual forma que lo es todo producto extraño potencialmente asimilable, con lo cual se desvanece la concepción finalista de la alexina. Ya no vemos en esa digestión el propósito de librar al organismo de un peligro; lo que vemos es *el propósito* de suministrar a la materia viva elementos de reparación, sin preocuparse de si proceden de bacterias o de otros productos. Aquello era un prejuicio, una mala concepción filosófica; esto ya es otra cosa, pues empalma con la investigación fisiológica y nos lleva por otros caminos.

Reducida la materia bacteriana a materia anabolizable mediante una adecuada digestión, es incorporada y elevada al potencial de materia viva en forma de *substancia específica*. Mas esa substancia no permanece en el plasma a manera de un sedimento; ella sigue transformándose, ya que la catabolia empieza donde acaba la anabolia, y durante el ciclo de esas transformaciones, lentamente devuelve en forma de substancias plasmáticas solubles al medio interno los mismos principios de que originalmente salió. Con pasar las substancias específicas al medio interno se refuerzan las energías digestivas de la materia antigénica de que proceden, tanto más cuanto más seacumulan, y de ahí su pronta y fácil digestión; de ahí, también, el nacimiento de la función antitóxica, que resulta verdaderamente providencial para la conservación de la vida. Esto pasa con las substancias bacterianas, esto pasa con toda clase de productos heterólogos, si son reductibles a productos alimenticios. Introducida la materia exterior en el seno del organismo, sea cual fuere la vía de introducción y la materia importada, todo lo demás se verifica dentro de un círculo cerrado. La materia viva adapta de sí la materia importada del exterior por medio de sus reacciones zymóticas, y cuanta mayor es la cantidad que de ella incorpora, mayor es su capacidad digestiva o transformadora de esa materia. Que sea

o no sea tóxica, eso importa poco, con que sea bien digerida, que es como decir desintoxicada; que sea o no sea viva, como lo son las bacterias, tampoco importa gran cosa como se la pueda fácilmente descomponer y reducirla a materia inerte e inofensiva. No hay aquí ninguna potencia virtual que defienda la vida; es la renovación incesante de la materia dentro de estas condiciones mecánicas en esos aparatos transformadores que llamamos molécula biogénica, célula, organismo, lo que imposibilita las agresiones tóxicas o la implantación y germinación de las bacterias. A la serie de esas transformaciones es a lo que llamamos *vida*, y a lo que de ellas resulta, cuando lo transformado son bacterias, es a lo que llamamos *inmunidad*.

Formulado así el concepto fisiológico de la inmunidad, puede parecerles a cuantos vienen interpretando los hechos de conformidad con las teorías en boga, que ese concepto más resulta del razonamiento lógico que de la recta interpretación de los hechos. Hemos debatido ampliamente en el curso de esta obra cuál debe ser esta interpretación, y sin necesidad de volver sobre puntos ya analizados, nos parece haber demostrado que las propiedades bacteriolíticas que poseen los humores en estado natural no son nativas en estos humores, sino procedentes de los plasmas. Si alguien prejuzga esta cuestión, no somos nosotros, sino quienes suponen lo contrario al imaginar, sin haberlo demostrado experimentalmente, que estas propiedades están vinculadas a una substancia especial, denominada alexina, que actúa uniformemente sobre toda clase de gérmenes. Aquí hay que distinguir el hecho de su concepto; el hecho es que existen en los humores estas propiedades; los que, pasando más allá del hecho, suponen que son propias de los humores por estar vinculadas a una substancia especial que de ellos forma parte, son los que interpretan el hecho según el concepto que del mismo se formaron.

Lo propio cabe decir de los que buscan el origen de la alexina en un grupo zymógeno especial creado *ad hoc* en los plasmas vivos para atacar las bacterias. Tampoco esto es un hecho demostrado, sino una invención personal. Lo que sí está demostrado, aunque se haya desatendido el experimento con que lo ha sido bajo la obsesión de los prejuicios reinantes, es que si se activa la plasmolisis, aumentan las propiedades bacteriolíticas de los humores.

Asimismo, al explicar el acrecentamiento de las energías defensivas del organismo en la inmunidad adquirida, hemos prescindido de esos *anticuerpos* que hoy se consideran como la clave explicativa de las reacciones que la acusan. Su existencia no es por nadie discutida, sino proclamada como artículo de fe. Se da por tan seguro que cada antígeno engendra su contrario, salvando al organismo de nuevas agresiones; tan indiscutible se considera que, al depositarse el anticuerpo sobre el antígeno, es reducido a materia soluble bajo la acción de la alexina, que ponerlo en duda parece un desatino. Y la verdad es que nadie ha visto un anticuerpo, como nadie ha visto esa substancia especial dotada de poder lísico que viene llamándose alexina. Lo que sí se ha visto y comprobado es que el antígeno suministra a la materia viva una substancia nueva, desconocida hasta entonces de ella, que la preserva de ulteriores agresiones, anulando su toxicidad; pero una cosa son los hechos, y otra cosa es la explicación que de ellos demos al interpretarlos; falta saber si esta explicación es exacta. Desde el momento que creemos cierto, sin la debida comprobación experimental, que *los receptores* de la materia viva están nativamente abiertos a la materia antigénica que los impregna, estableciéndose afinidades directas entre aquéllos y éstos, forzosamente hemos de creer en la formación del *anticuerpo antitóxico* y explicarnos con él la antitoxia y la lisis del antígeno mediante el concurso de

la alexina; mas como no es verdad que la materia extraña pase a formar parte de la materia viva, sin una previa acción digestiva, tampoco lo es la formación de ese *anticuerpo*, y si ese *anticuerpo* no existe, tal como actualmente es concebido, resulta ser una invención su supuesta afinidad con el antígeno y su fácil lisis bajo la acción de la alexina. Los hechos más salientes y principales de la inmunidad adquirida, la antitoxia y la bacteriolisis específica, son objeto de una explicación lógica inadmisible por apoyarse en una concepción falsa de la nutrición. El inmunólogo no tiene derecho a concebir la nutrición alimentada con substancias bacterianas en otra forma de como el fisiólogo entiende la nutrición general, y esto es lo que se viene haciendo desde que se dió una interpretación torcida al *fenómeno de Pheiffer*. Se supuso entonces que se habían descubierto las bacteriolisinas específicas (y lo cierto es que se descubrieron con la seroterapia), sólo por explicarse la lisis de los vibriones coléricos de una manera arbitraria, viciando así el concepto natural de estos fermentos. No había más fermento que la alexina (y aun hay quienes se abstienen de prejuzgar su naturaleza limitándose a señalarle una acción lísica) disuelta en los humores con tasa fija; mas como el anticuerpo, creado con la inmunización del animal, impregnaba los vibriones coléricos, favoreciendo la acción de la alexina, en estas condiciones son disueltos los vibriones antígenos con pasmosa facilidad. ¿Cómo se demostraba que el fenómeno se realizaba realmente dentro de estas condiciones? No se demostraba; se *suponía* lógicamente que pasaba así sólo por admitirse dogmáticamente que con la impregnación de *los receptores* se había creado el anticuerpo.

Lanzado el razonamiento por esas vías lógicas, creóse a la sazón, con el nombre de *Inmunología*, una ciencia nueva destinada a resolver los problemas de la nutrición por

substancias inmunígenas, independientemente del problema de la nutrición general, y sustrayéndose a todo criterio fisiológico. Un sano criterio fisiológico distingue entre alimento y nutrimento; no concibe que la materia extraña se incorpore a la materia viva sin una previa adaptación digestiva; distingue entre el medio interno y el suero que cabe extraerle *post mortem;* no concibe que en el suero ni en el medio interno puedan existir substancias zymóticamente activas que no sean productos de la actividad celular, ni nunca ha dado por demostrado que la composición del suero sea uniformemente constante e invariable. La nueva ciencia no se preocupa de empalmar los descubrimientos positivos que aporta la vena fecunda del laboratorio con los conceptos más claros y estables de la ciencia fisiológica, como si esto pudiese hacerse impunemente o sin incurrir en graves errores y confusiones. Considera alimenticia la materia inmunígena, y ateniéndose a esa simple prenoción, y sin pasar de ahí, la fija en *los receptores* para que formen los *anticuerpos* de que se necesita para explicar hechos que están a la vista de todo el mundo; nos habla de las propiedades lísicas del suero, sin distinguir entre suero y medio interno; vincula estas propiedades de una substancia especial, y ni se preocupa de demostrar su aserto, ni se le ocurre inquirir qué piensan los fisiólogos acerca de las propiedades zymóticas de los humores, como si no necesitase saberlo para seguir su camino. Así vive en un mundo aparte y resuelve una infinidad de cuestiones, que en el fondo no son más que problemas fisiológicos, independientemente de la ciencia fisiológica.

Dada la posición lógica desde la que se enfocan los problemas de la inmunidad, es natural que quien trate de conexionarlos con los problemas fisiológicos aparezca como quien confunde una cosa con otra o como quien trata de discutir hechos que en calidad de tales son sagrados.

Y no es así, porque lo que de verdad se trata de discutir es la interpretación de que estos hechos son objeto. El apriorismo con que proceden los que creen que la materia viva está naturalmente abierta a la incorporación de la materia inmunígena, induce a crear un concepto tan cerrado de la inmunidad y a la vez tan sistemático, que se da por indudable que con explicar cómo nos inmunizamos contra un morbo dado, ya queda explicado cómo nos inmunizamos contra toda clase de infecciones, como si la inmunidad se ajustase siempre a un mismo patrón. Contrariamente a esa funesta sugestión teórica, la experiencia nos enseña que los procesos de que la inmunidad resulta, ni son comunes ni son idénticos, sino variados, y que para llegar a su conocimiento no disponemos de otro medio que el de observar cada una de esas variantes, en vez de prejuzgar la cuestión con la socorrida creación del anticuerpo y la lisis del antígeno. Y al acogernos a una concepción fisiológica de la inmunidad, se comprende que así sea, ya que si fundamentalmente resulta del progresivo incremento de la potencia digestiva de la materia inmunígena, es natural que varíe con la naturaleza química de la misma.

Hay especies, como el bacilo del mal rojo, el de la peste, de la difteria, meningococos, disentería bacilar, etc., en las que la acción digestiva parece ejercerse de un modo semejante, pues en todos ellos comprobamos que la zymogenia específica enriquece en grado tal la aptitud digestiva de los humores, que disipan los gérmenes en su seno como si fueran banales saprofitos. Esa acción es transmitida al suero una vez escindido del coágulo, de modo que nos es fácil comprobarla *in vitro* tal como la comprobamos *in vivo*.

Estos casos típicos son los que explica la teoría con la acción neutralizante de la antitoxina y la lisis del antígeno; mas ya no cabe aplicar esta explicación a otras especies

UNIV. OF CALIFORNIA

que inmunizan muy sólidamente, y, sin embargo, ni su suero es antitóxico, ni el anticuerpo inmunizante favorece la acción de la alexina. Vacunamos a los animales receptivos del carbunco con bacilos atenuados, y así les conferimos un cierto grado de inmunidad que cabe reforzar revacunándolos con gérmenes más virulentos. Sabemos que el suero obtenido de estos animales ni es antitóxico, como lo son los anteriormente citados, ni es específicamente bacteriolítico; no sabemos si del medio interno cabe decir lo mismo que decimos del suero, pues nadie, que sepamos, se propuso averiguarlo. Lo que sí sabemos positivamente es que la inoculación del virus no surte ya efecto alguno sobre este organismo indemne; que el germen no se implanta ni prolifera, sino que se extingue. ¿En virtud de qué? Esto es lo que importaría investigar y no se investiga obcecados por el prejuicio apriorístico de que esta inmunización es como la del tétanos o la de la peste, a pesar de que objetivamente se nos presenta bajo otro modalidad. Cabe demostrar que en esos organismos se ha creado una substancia específica a la que hay que atribuir el estado refractario; no es posible concebir que los gérmenes introducidos por la vía parenteral hayan podido incorporarse a los plasmas sin una disolución previa y una digestión que a la estereometría de esos plasmas los haya adaptado, y a pesar de ser así, cuando tratamos de averiguar cómo se acrecienta esa potencia digestiva, que resulta antitóxica por obra del desmoronamiento molecular a que da lugar, nos hallamos frente a un problema que no es tal problema para las teorías reinantes, ni aun teniendo a la vista el hecho irrecusable de que no es demostrable la antitoxina ni la lisis del germen antígeno.

Vacunamos al hombre contra el germen tifógeno, y reforzamos su estado refractario con nuevas revacunaciones. Algo se ha creado en su organismo que se opone a la im-

UNIV. OF CALIFORNIA

plantación de ese germen al digerirlo y destruir su toxicidad al desmoronar sus moléculas, y la prueba de que esas energías defensivas son susceptibles de aumento está en que se refuerzan con la revacunación. Tratamos de comprobar *de visu* en qué puede consistir esto, y al efecto inmunizamos el caballo con estos gérmenes tal como procedemos con los bacilos diftéricos, y cuando, al fin, ensayamos el suero, observamos que no goza de propiedades antitóxicas. Ignoramos si los fermentos que disuelven los gérmenes no llevan más allá el proceso de la digestión molecular, limitándose a liberar sus tóxicos; ignoramos si esa acción incompleta que comprobamos en el suero tiene lugar también en el medio interno o en los remansos celulares; ignoramos lo que ocurre, y a pesar de que esa inmunización no se nos ofrece con los mismos caracteres con que se nos presenta en otros casos, no advertimos que ahí quedan problemas a investigar que no se investigan bajo la presión del prejuicio de que la inmunidad es siempre el producto de la lisis de un antígeno que no comprobamos y de la acción de una antitoxina que experimentalmente no parece.

Inyectamos de mil maneras diferentes los productos solubles del bacilo tuberculoso, y obsesionados por el prejuicio de que ese antígeno ha de ser fijado en *los receptores*, dando con ello lugar a la formación de los anticuerpos salvadores, se insiste en proseguir y renovar las tentativas hasta que un desengaño tardío llega al fin para los hombres de ciencia después de tantos fracasos, bien que no llegue nunca para los industriales de la seroterapia tuberculosa. Henos en presencia de una materia soluble que se supone fijable en los receptores y no da lugar a la formación de anticuerpos inmunizantes, y ahí nos quedamos atascados sin preguntarnos cómo cabe explicar una anomalía que no se presenta en muchos otros casos. Como en toda concep-

ción sistemática, se aplica la teoría a lo que al parecer es explicable por ella, y se prescinde de lo que no se explica, como si esos problemas no existiesen con sólo suprimirlos.

Lo propio que de la tuberculosis cabe repetir del muermo, de la pneumonía, de la estreptococia, de la estafilococia y otros morbos. Con ser estas enfermedades de naturaleza parasitaria, no vacunan por mucho que recidiven, y si tratamos de obtener experimentalmente el estado refractario, fracasamos, aun cuando en alguna de ellas, como en la estreptococia, sea posible llegar a una seroterapia eficaz.

Con la apuntación de estos hechos, fácilmente ampliable, nos damos cuenta de que, al ensayar un nuevo antígeno, nunca sabemos cómo inmunizará al sujeto, ni si le inmunizará; y a pesar de que la práctica experimental nos pone de manifiesto esta verdad, se persiste en creer que ese antígeno impregna *los receptores*, formándose luego anticuerpos inmunizantes en un grado mayor o menor, como si a eso únicamente debiéramos limitar el objetivo de la investigación. ¿No sería para ésta más provechoso librar al espíritu de esa sugestión dogmática, y en vista de que el antígeno tuberculoso no inmuniza, preguntarse cómo es que no pasa a formar parte de los plasmas vivos, y si lo hace es en débiles proporciones, o, en vista de que el antígeno tifógeno no enriquece al suero con substancias antitóxicas, preguntarse cómo es que así sucede? Mas para plantear el problema de las inmunizaciones, precisa abandonar antes el problema de la inmunidad general en la forma en que se ha planteado, y volver a la investigación fisiológica de las reacciones de que resulta, estudiando al efecto el mecanismo dentro del cual se encadenan unos fenómenos de otros. Importa más para la ciencia averiguar cómo y de qué manera la materia inmunígena pasa a formar parte de los plasmas, anudando el hecho de la escuela de Bouchard con

los que le subsigan a modo de nuevos eslabones, que dar un salto en las tinieblas y salir con la conclusión maravillosa de que se ha creado, sin saber cómo, una antitoxina providencial; importa más abrir a la noble audacia del investigador el problema de cómo es que la función antitóxica de los vacunados contra el tifus o contra el carbunco no es demostrable experimentalmente (a pesar de que su existencia es indudable, ya que el organismo se nos muestra insensible a las agresiones de esos antígenos comportándose de distinta manera de como lo hiciera antes), que dejar en la sombra ese problema sólo porque no es reductible a la explicación teórica que se lleva preconcebida; importa más saber *cómo es* que el antígeno tuberculoso ni es digerible ni es asimilable, que empeñarse, año tras año, con tenacidad estéril, en que ha de vacunar lo que la experiencia enseña que no vacuna. Con esos procedimientos abriremos a la libre investigación un coto que le fué cerrado por la concepción germánica de la inmunidad. Mas para que la desviación pueda ser rectificada, es indispensable, ante todo, considerar las reacciones de la inmunidad como reacciones vitales, como puros fenómenos fisiológicos y no como fenómenos de un orden distinto que deben ser estudiados aparte de aquéllos. Si la inmunidad resulta fundamentalmente de la nutrición con substancias bacterianas, debemos atemperar nuestro estudio a lo que sabemos de esa nutrición, adoptar los mismos métodos de investigación que para el caso emplean los fisiólogos y los bioquímicos en la medida de lo posible, sin discrepar de su superior criterio, y no caer de nuevo en la peregrina invención de que nos nutrimos con ellas de muy diferente manera de como nos nutrimos con las demás.

Orientada la investigación por sus naturales derroteros, la vía a seguir es ancha y libre. Los fenómenos de la inmunidad nada tienen de especial, ni en nada se diferencian de

los restantes fenómenos de la nutrición, que tan lenta y trabajosamente vamos penetrando. A primera vista parece que nada tiene que ver el proceso de la nutrición alimentada con los hidratos de carbono, las grasas y proteinas acarreados por la absorción intestinal, con los procesos de la nutrición alimentados con substancias bacterianas aportadas por la vía parenteral, y en el fondo, ya que no en la forma, la función que renueva la materia viva a medida que se consume es la misma. Si difícil para el fisiólogo es explicar cómo son incorporadas las substancias alimenticias, más difícil es todavía para el inmunólogo explicar cómo esas otras substancias alimenticias que llamamos bacterias lo son a su vez; mas no cabe la menor duda de que, si es verdad que nos inmunizamos contra las agresiones de una bacteria a medida que con ella nos nutrimos, todo el problema de la inmunidad se reduce a la investigación de cómo nos nutrimos con ella. Lo que ocurre en este punto es que venimos a ese estudio con el prejuicio de que la inmunidad es una *defensa;* y como toda prenoción es imperativa, el problema nos viene naturalmente planteado en forma tan limitada, que parece que el objetivo de la investigación no puede ser otro que el de precisar los medios con que contamos para obtenerla. Esa concepción finalista de la inmunidad informa toda la obra de Metchnikoff, e informa también la concepción germánica, hoy dominante, supuesto que la invención de los anticuerpos no responde más que a la necesidad lógica de atribuir al organismo medios de defensa contra los agentes infectivos. Investigando, sin embargo, los hechos, no por el fin que llevan, sino por su origen, descubrimos que esta defensa *no es un fin, sino un resultado.*

Estudiando los fenómenos de la nutrición por su origen, por el mecanismo que entre sí los enlaza y encadena, cabe establecer un cierto paralelismo entre la manera como se

renueva la materia viva con los productos de la absorción intestinal, y la manera como se renueva con los productos bacterianos aportados por la vía parenteral. En apariencia, al menos, media entre unos y otros una diferencia tan radical y profunda, que no se ve por dónde puedan equipararse. Mecanismos secretorios, ancestralmente preestablecidos, inician la adaptación de las substancias alimenticias a la uniformidad de composición del medio interno, y esa adaptación se acaba y perfecciona al llegar a los ambientes celulares en forma de nutrimento ya anabolizable, mientras que por la vía parenteral la materia extraña se cuela por sorpresa, y de ahí que haya necesidad de crear una función zymógena transformadora, que ya existe en las vías gastrointestinales. El organismo parece comportarse, pues, de muy distinta manera con las substancias procedentes de la ingesta y las procedentes de las vías parentéricas, que son *contra natura;* pero cabe descubrir cierta analogía entre la manera como se adaptan los fermentos gastrointestinales a la naturaleza química del producto que digieren, y la manera como se adaptan los fermentos defensivos a la naturaleza química del antígeno.

Prolija y profundamente ha estudiado J. Pavlov la adaptación del fermento pépsico y los tres fermentos pancreáticos a la composición de los variados alimentos sobre que actúan, y con ella descubrimos que la glándula, al segregar, procede como *si conociera* esa composición de una manera análoga a como procede el organismo inmunizado contra la peste o la difteria, que también ataca específicamente la materia agresora *como si la conociera.* Mas, así como el inmunólogo investiga, etapa por etapa, *cómo llega a conocerla,* a medida que observa cómo se inmuniza y cómo se hiperinmuniza, asistiendo a su génesis desde su iniciación hasta alcanzar su grado máximo, J. Pavlov asiste al espectáculo de la adaptación de los fermentos gastro-intestinales tal como

la halla preestablecida y sin indagar si es nativa o adquirida, limitándose a comprobarla experimentalmente caso por caso. Cabe barruntar, sin embargo, con serio fundamento, que esa adaptacion no es nativa, sino adquirida, y con sólo revisar idealmente cómo se adquiere, hallaremos una analogía más profunda entre la adaptación de unos y otros fermentos, como si la Naturaleza llegase a unos mismos resultados empleando procedimientos idénticos.

A primera vista parece que la adaptación del jugo gástrico a la cantidad y cualidad de la materia que digiere está nativamente preestablecida. Mirando las cosas como son, no es de creer que así sea. El estómago del recién nacido, que digiere las primeras tetadas, no está en condiciones de digerir la misma cantidad de leche que, sin esfuerzo, digerirá al cabo de uno o dos meses: le es forzoso adaptarse.

Sabemos que la sensibilidad secretoria de la mucosa gástrica sólo reacciona ante la acción química del producto ingerido, permaneciendo indiferente a las excitaciones químicas de otra índole, a las mecánicas y a las físicas. Así diferencia un producto de otro, con acuidad tan específica como la sensibilidad óptica los colores, o la sensibilidad acústica las cualidades del sonido. La acción centrífuga que a esta acción centrípeta responde excita a la glandulilla de *cierto modo;* mas la glandulilla, obedeciendo al estímulo, no puede, de buenas a primeras, dar de sí más producto que el que elaboró durante el largo sueño de que es ahora despertada. Su secreción es, pues, inicialmente inadaptada a las gotas de leche que ha recibido el estómago. Con repetirse las mismas excitaciones, la glándula trabaja más, y bajo la influencia de las excitaciones específicas que recibe, trabaja más *de cierta manera*, y así es como su secreción empieza a responder a la naturaleza química del producto ingerido. Como los hechos que se suceden de una manera invariable y constante se enlazan unos de otros como los

eslabones de una cadena, de ese mayor trabajo de la glandulilla resulta un consumo mayor de la propia substancia con la que elabora el producto que segrega, y de ahí la necesidad de reponer sus pérdidas, incorporando del medio aquellas que más consume. Mas el medio en que viven los elementos secretorios, y los plasmas en general, se compone de substancias de muy distinta procedencia en la vida intrauterina y en la vida libre. En la primera, es provisto por la madre a beneficio de la circulación placentaria; en la segunda, debe serlo por el régimen lácteo. Claro está que, lo mismo en uno que en otro caso, la composición de dicho medio será fundamentalmente idéntica, ya que las albúminas, los hidratos de carbono y las grasas procedentes de la madre, para constituirse en nutrimento han de adquirir la misma forma a que han de ser reducidas la caseína, la lactosa y los glóbulos de grasa procedentes de la leche; mas esta condición, indispensable para que la nutrición pueda efectuarse, no invalida el hecho de que esos principios básicos de que se compone el nutrimento, en un caso proceden de la madre, y en otro, del régimen lácteo, razón por la cual tienen algo de específico que los diferencia. De ahí resulta que, cuando los fondos de saco glandulares extraen de su medio los materiales de que necesitan para reintegrar su gasto, se encuentran con que, poco a poco, ese medio se ha modificado con la importación de materiales de distintas procedencias que los que fueron acarreados durante la vida intrauterina; con ellos ha de compensar sus pérdidas, y eso predetermina una modificación en la composición del plasma, no en el sentido de que esta composición cambie químicamente, sino en el sentido de que se reconstituya específicamente con principios procedentes de otro origen. Ahora bien: como la naturaleza del fermento depende de la naturaleza del plasma que lo elabora, se comprende que se establezca así una relación cualitativa entre

el fermento y la leche ingerida, ya que originariamente es esta misma leche la que ha modificado la naturaleza del plasma que lo elabora. Esa orientación nutritiva no le viene impuesta al elemento secretor por la influencia nerviosa, sino por la modificación del medio en que vive; la acción nerviosa no desempeña en este punto otro papel que el de intermediario entre la acción periférica del alimento, químicamente diferenciada, y la reacción secretoria; la adaptación del fermento depende exclusivamente de la modificación específica del plasma. A la pregunta, pues, de cómo se adapta el fermento al producto lácteo, efectuándose en estas nuevas condiciones la digestión con mayor perfección y rapidez de como se hacía antes, cabe contestar que así sucede por ser originalmente ese producto mismo el que pasa a formar parte del plasma elaborador del fermento. Nada tiene, pues, de maravilloso que el niño, que digería de recién nacido lentamente la cortísima ración de leche que se le asignaba, al cabo de uno o dos meses la digiera sin esfuerzo en cantidades mayores. Los fenómenos de que esa adaptación es un resultado se han sucedido unos a otros cronológicamente dentro de un círculo cerrado, poniéndose los primeros como la condición determinante de los segundos; esa sucesión invariable constituye el mecanismo fisiológico que nos explica el hecho de una manera sencilla y natural.

Tal como concebimos la modificación del medio y la consiguiente modificación específica del elemento celular bajo el régimen lácteo, concebimos también que ese medio sea modificado cuando una leche es substituída por otra y se engendre una nueva adaptación. Cuando el niño deja de ser amamantado por su madre, y lo es con leche de vaca, más o menos *maternizada,* la digestión gástrica, inadaptada de buenas a primeras, acaba por adaptarse a medida que al medio interno le son suministrados los productos anterio-

res, aunque su naturaleza sea distinta por ser de otra procedencia. La reintegración plasmática, con ser fundamentalmente la misma que anteriormente, se efectúa ahora con otra substancia reductible por el análisis a los mismos componentes de la leche materna, sin que esto sea óbice para que difieran una de otra sólo por proceder de dos fuentes diferentes; y como el fermento elaborado por el plasma no responde a lo que en ellas haya de común, sino a lo que en cada una de ellas haya de particular, de ahí que se adapte a la leche de vaca tal como se había adaptado a la materna.

Fijemos ahora la atención en que esta segunda adaptación no supone necesariamente la extinción de la primera. Mientras subsista, más o menos atenuada por el tiempo transcurrido, la integración específica de que resultó, como el niño vuelva a ser amamantado por su madre, no se encontrará ante ese antiguo alimento en las mismas condiciones en que se encontró la primera vez: sus glandulillas *conocen* ya esta leche. Ya se comprende que la palabra *conocer* no se usa aquí en sentido metafísico, como hacen los que, abusando del razonamiento, imaginan que del seno de la materia viva nace el principio creador del pensamiento. Los fisiólogos no van tan lejos. Limítanse modestamente a concebir que en el seno de los plasmas se almacenan sedimentos materiales cuyo potencial energético los elevó a materia viva, y cuando por un estímulo exterior, procedente de la materia misma que en otros tiempos fué incorporada, es liberada una cierta cantidad de ese potencial perfectamente adaptada a la naturaleza del estímulo, cabe decir que esa materia viva conserva *la memoria* de su origen, sin que con ello se prejuzguen cuestiones que están fuera del dominio de la ciencia positiva.

Al instaurarse el régimen mixto, las adaptaciones celulares se complican de una manera extraordinaria, y esa complicación sube de punto todavía cuando se implanta el

complejísimo régimen alimenticio de la vida ordinaria. Sean las que fueren, todas son elementalmente reductibles al mismo mecanismo. La adaptación del fermento a la substancia extraña siempre presupone su incorporación al plasma bajo una forma propia. La digestión gástrica, la digestión duodenal, más compleja que la primera, se hallan perfectamente adaptadas en el adulto a toda clase de alimentos por haber suministrado en otros tiempos elementos de integración. Los plasmas celulares son como el archivo donde se conserva la filiación de cada una de las substançias de la ingesta. Así se explica que el fermento amiolítico del páncreas, por ejemplo, ante el almidón del arroz o el del trigo se comporte de diferente manera, como si de antemano le fueran conocidos uno y otro; así se explica que la esteapsina ante una grasa u otra, que la tripsina ante la albúmina del huevo o la caseína, reaccionen de una manera distinta. La pluralidad infinita de reacciones zymóticas que desarrollan los epitelios que revisten el tubo intestinal, obedecen a los estímulos del medio a que están abiertos precisamente por haberse nutrido con ellas. De conocer en forma de catálogo las materias del mundo exterior que han pasado a formar parte de los plasmas celulares en general, *a priori* sería posible predecir ante cuáles reaccionarán adaptando sus fermentos a su cualidad, y ante cuáles quedarán indiferentes, sólo porque de ellas se guarda, con la integración específica, la memoria de su naturaleza. No se trata de un prodigio: se trata de un hecho tan natural y reductible a mecanismo como cualquier otro. Al fin y al cabo, la materia plasmática no es más que cierta materia del mundo exterior elevada en cada uno de los actos en que es incorporada a un determinado potencial energético, siempre parcialmente liberable.

Al proponernos la cuestión de cómo se adaptan los fermentos gastrointestinales a la materia exterior que digie-

ren, parece que nos proponemos un problema de naturaleza filosófica que el razonamiento puede resolver libremente en uno u otro sentido, y lo cierto es que en este punto nos proponemos la misma cuestión que queda planteada respecto a la inmunización. No hay entre una y otra más diferencia que en este último caso provocamos gradual y suavemente la adaptación de los fermentos defensivos a una cierta materia extraña que eventualmente es introducida en el seno del organismo, y presenciamos el acto de su progresivo reforzamiento a medida de su incorporación en el plasma, mientras que en el primer caso nos encontramos con que esta adaptación ya se ha preestablecido por medios naturales; mas examinando la cuestión serenamente y sin ánimo de extremar las cosas más allá de lo que consiente la observación empírica de los hechos, no cabe la menor duda de que entre la formación de la bacteriolisina específica que ataca una determinada especie bacteriana, y la especialización del *lab fermento* para la digestión de la leche, cabe descubrir una analogía profunda. Lo que ocurre es que en este punto los mecanismos fisiológicos que han de ponerse en juego para la adaptación son más complicados. Se trata de órganos cuya función viene desde muy lejos diferenciada por la evolución; se trata a la vez de órganos sometidos al dominio de la inervación que actúa sobre la versión del producto elaborado por el epitelio glandular con los materiales que extrae del medio interno. Esos mecanismos son más primitivos y más rudimentarios respecto de la zymogenia celular por ser de naturaleza puramente química. Prescindiendo, sin embargo, de esas complicaciones ulteriores que obscurecen el verdadero fondo de la cuestión, hay que convenir en que existe un lazo entre la manera como elabora la glándula el fermento amiolítico con productos procedentes del arroz, y el arroz mismo sobre el que ulteriormente actúa en el duodeno; como existe un

lazo químico indisoluble entre el antígeno que ha suministrado al plasma una substancia viva y específica, y la manera como la zymogenia celular actúa sobre la materia antigénica con que fué elaborada.

La totalidad de la materia viva se ha formado con materia inerte. Si la llamamos *viva* es porque se perpetúa indefinidamente a través de la vida individual y a través de las generaciones, siempre idéntica a sí misma a pesar de renovarse con materiales que siempre le son extraños. Esto no sería posible si de la materia extraña a la viva se estableciesen afinidades que alterarían su composición; para que esa composición subsista uniformemente precisa que estas afinidades se establezcan desde la materia viva a la materia inerte, no consintiendo su ingreso sino a condición de transformarla previamente de conformidad con su composición. Las acciones zymóticas constituyen los medios que utiliza para lograr esa adaptación, y, ya lograda, la incorpora con la capacidad de reaccionar contra la misma materia inerte de que procede, bien así *como la memoria a la previsión* de cómo debe comportarse para apropiársela. Decimos entonces que *la conoce.* La conoce en el estómago, la conoce en el duodeno, la conoce a lo largo del tramo intestinal, con ser tan varias y múltiples las substancias que discurren por el conducto, y no las conoce nativamente, sino que llegó a conocerlas a medida que se nutrió con ellas. Si le es aportada por la vía parenteral, por ser una vía insólita, no la conoce; pero llega también a conocerla. Esto no es privativo de los procesos de la inmunidad, sino ley general de la materia viva; la condición de su creación o elaboración, y también la condición inalienable de su subsistencia posible. La materia viva ni se forma, ni se conserva, ni evoluciona adaptándose al medio como la cera blanda; es ella la que adapta de sí dinámicamente la materia del medio en que se desarrolla.

IX

Sumario: Defensas naturales que preservan la materia viva de la infección o la putrefacción.—Estas defensas resultan del acto de nutrirse la materia viva con las substancias bacterianas.—Bacterias inofensivas y bacterias patógenas.—Inactivación de los fermentos bacteriolíticos por las bacterias patógenas.—La muerte local o general de la materia viva es la condición determinante de la infección o la putrefacción.—Valor de la teoría de las defensas físicas.—Comensalismo.—Las resistencias individuales a una infección no dependen del coeficiente nutritivo.—Variación cualitativa de estas resistencias según los individuos.—Causas de que resulta.—Estado patógeno y estado saprofítico de las bacterias.—Persistencia de las substancias específica o vacinal en las especies saprofíticas.—Vías de ingreso de estas substancias al organismo en estado natural.—Absorción de las bacterias del medio ambiente por el aparato respiratorio y sus efectos vacinales.—Defensas locales de este aparato.—Defensas locales de la boca.—Adaptación de los fermentos defensivos del epitelio intestinal a la flora microbiana.—Substancias vacinales que suministra al organismo la absorción intestinal.—Defensa del intestino.—En qué sentido la inmunidad natural puede considerarse como nativa y cómo se adaptan las variantes individuales a las variaciones del medio.

La materia orgánica es un excelente medio de cultivo para toda clase de gérmenes, sean inofensivos, sean patógenos; mas esa misma materia, elevada al potencial energético de materia viva, se opone a su implantación y a su vegetación. Algunas veces, sin embargo, una especie dada, bien aisladamente, bien en simbiosis con otras, logra arraigar cultivándose en ella, y al estado morboso que con ello se crea es a lo que denominamos infección; cuando pierde su potencial energético y es reducida a materia inerte, sufre la invasión de variadísimas especies bacterianas que la descomponen, descomposición que conocemos con el nombre genérico de putrefacción.

¿Con qué medios cuenta la materia viva para preservarse de la infección o de la putrefacción?

Se sabe desde muchos años que hay células libres en los humores que apresan los gérmenes y los digieren una vez englobados en su masa; se sabe también que en esos humores se funden más o menos activa y rápidamente; se sabe, por último, que de los plasmas celulares cabe extraer fermentos bacteriolíticos dotados de una gran potencia. Con estos factores se defiende el organismo de la infección y de la putrefacción.

Ya hemos expuesto anteriormente que la presencia de una materia heteróloga en el medio intraorgánico provoca una reacción celular creadora del fermento adaptado que ha de modificar su composición o estructura molecular digiriéndola de modo que la transforme en nutrimento. Así hemos visto que el almidón, la grasa, el azúcar de caña, la peptona, no son afines con la materia viva mientras bajo la acción de los fermentos defensivos no se establezcan estas afinidades, facilitando así la anabolia o el recambio. Lo propio pasa con las bacterias y sus productos. Si los fermentos bacteriolíticos no procediesen con esas materias extrañas de una manera análoga a como proceden las lipasas sobre las grasas, las amilasas sobre el almidón, o quedarían confinadas como cuerpos indiferentes en el seno del organismo, o bien con su vegetación sustraerían de la materia viva elementos nutritivos y dejarían en ella sus productos, determinando su irremediable descomposición; no sucede así, sino todo lo contrario, precisamente por ser estas bacterias las que suministran a la materia viva elementos de reparación una vez hayan sido debidamente preparadas. Esa materia puede renovarse con las albúminas grasas e hidratos de carbono procedentes de las bacterias, de la misma manera que con las que proceden del reino vegetal o animal, y para ello necesita solubilizarlas y luego

reducirlas a nutrimento; los medios que para conseguirlo emplea en estado natural son las bacteriolisinas diluídas en los humores. No sabemos en qué consisten las acciones zymóticas que descomponen la substancia bacteriana; no sabemos en qué consiste la acción que disocia la sacarosa o desintegra una peptona; juzgamos de su existencia por los efectos que determina, y por la misma razón que llamamos invertina a la primera, peptolisis a la segunda, denominamos bacteriolisis a la que determina la fusión y digestión de las bacterias. Con unas y con otras, la materia viva subviene a sus necesidades tróficas; con todas ellas prepara en su medio los elementos con que ha de renovarse y reparar su desgaste incesante; mas al proceder con las bacterias de la misma manera que procede con toda materia extraña, impide su vegetación por fundirlas en el sitio mismo en que debieran implantarse; de suerte que se defiende de esa vegetación, que determinaría bien la infección, bien la putrefacción, precisamente porque se nutre con ellas.

El concepto de las bacteriolisinas naturales, consideradas como fermentos defensivos de una cierta clase de materia heteróloga, o consideradas como medios de defensa o preservadores de la vegetación bacteriana, cambia radicalmente. En realidad, no existen en los humores fermentos encargados de la misión especial de fundir las bacterias, salvaguardando así a la materia viva de su vegetación; lo que sí existen son fermentos que propenden a conservar la uniformidad del medio en que viven los elementos celulares, reduciendo la materia heteróloga furtivamente introducida, sea como fuere y venga de donde viniere, a nutrimento. La materia viva no trata de defenderse de las bacterias; de lo que trata es de salvar el medio que ella misma se creó, y dentro del que únicamente su vida es posible, de la ingerencia de productos extraños, en los cuales no hallaría elementos de reparación ni de recambio. Tanto es

así, que si nos fuera posible ingresarle unas tras otras las grasas, las proteínas y los hidratos de carbono aislados de una especie dada, las bacteriolisinas actuarían sobre estos productos de la misma manera que actúan sobre los bloques bacterianos que sintéticamente los contienen. Reducido el problema de la inmunidad natural al problema de la nutrición alimentada por substancias bacterianas, la idea de una lucha entre un elemento vivo y otro elemento vivo debe abandonarse por ser puramente imaginativa; como inspirada, más que en la realidad, en la apariencia de las cosas.

En condiciones normales, las bacteriolisinas naturales son de tan poderosos efectos, que asombra la facilidad con que desaparecen la mayor parte de las especies saprofíticas cuando son inyectadas en grandes cantidades por la vía venosa o subcutánea. No sucede lo mismo con las especies patógenas: una mínima porción basta para que el germen arraigue y vegete. Inyectad bajo la piel del muslo de un conejo un c. c. de cultivo de *streptococcus ureae*, y, al cabo de cortas horas, os será difícil recoger del sitio inyectado la porción suficiente para observar su degeneración progresiva en la platina del microscopio; inyectad, en cambio, en una de sus orejas una reducidísima cantidad de estreptococo procedente de una erisipela, y observaréis que se implanta y vegeta, difundiéndose por la región, y con frecuencia por el organismo, de modo que a su muerte obtendréis su cultivo sembrando sangre del corazón. ¿De qué depende que en el primer caso los gérmenes, en vez de proliferar, se extinguen, y en el segundo se cultivan en el seno del organismo como en un tubo de cultivo?

El problema de la infección está estrechamente ligado con el problema de la inmunidad natural; tanto, que sin la clara comprensión de las energías de que resulta la primera es imposible hacerse cargo de las condiciones que han

de ser puestas para que la segunda prospere. Para dilucidar cómo la materia viva deja de resistir a la implantación de los gérmenes, necesitamos ante todo saber cómo resiste a esta implantación. Aunque teóricamente se reconoce que la infección es función de dos factores, uno interno o propio del organismo, otro externo o propio del germen infectante, por lo común la investigación se preocupa más del segundo que del primero, como si el conocimiento de la virulencia del germen bastase para explicarlo todo independientemente de los efectos que esta virulencia determina. Así comprendida la infección es vista unilateralmente.

Los gérmenes patógenos se implantan en la materia viva cuando por la acción de sus productos o por la liberación de sus principios tóxicos, al ser reducidos a materia soluble, son inactivadas las bacteriolisinas defensivas. Los medios que determinan esa inactivación son muy poco conocidos. El más conocido es el que determina la coagulación de los plasmas, y con ella la de las zymasas bacteriolíticas. Algunos autores han estudiado la necrosis coagulante que determina el bacilo pestoso. Si basta la instilación del cultivo en las narices de la rata y del cobaya sin efracción alguna para la determinación de la pneumonía, es porque con la coagulación rápida del protoplasma epitelial el bacilo vegeta sobre la mucosa inerte con la misma facilidad con que vegeta sobre la superficie del agar nutritivo. Un efecto análogo determina la fusión del bacilo tuberculoso. Con matar la materia viva sobre que se implanta se fragua el nido en que prolifera, punto de partida de la formación de la célula gigante, y ulteriormente de la del tubérculo.

Otros medios de inactivación de las zymasas bacteriolíticas existirán, a más del apuntado, que ni remotamente sospechamos. Cuando estudiaba la potencia bacteriolítica del jugo tiroideo sobre el *B. anthracis* me encontré una vez con un *coccus* del tamaño del *aurantiacus* que no supe clasifi-

car, que no alteraba el jugo, en apariencia al menos, y no obstante lo inactivaba completamente. Aislado y cultivado en caldo fué inoculado a cobayas y conejos a pequeñas y grandes dosis, resultando inofensivo. Unas gotas de caldo filtrado bastaban para inactivar cinco y diez c. c. de jugo tiroideo. Cito el hecho sin otra mira que la de dar una idea de los misterios que quedan por descifrar en el mecanismo íntimo de la infección.

Sea cual fuere el medio que inactiva los fermentos que suministran a la materia viva elementos de renovación, la vida de esa materia queda en suspenso si esa inactivación es transitoria, o extinguida si es definitiva. Las bacterias, por abundantes que sean, no infectan la materia viva mientras se nutra con ellas. Esas bacterias, al penetrar en el medio en que viven los elementos celulares, desempeñan el mismo papel que desempeñan los granos de almidón que eventualmente penetraron en él, el mismo que desempeña el hilo del catgut que los atraviesa, los detritus celulares que en él cayeron, los grumos de albúmina; esos cuerpos extraños son atacados y su materia es homogeneizada con la del medio, y así es como desaparecen de nuestra vista esos granos de almidón, ese catgut, esos detritus, esos grumos y esas bacterias; mas si ocurre que esas bacterias, al ser atacadas por los fermentos, liberan tóxicos o substancias que los inactivan de una u otra manera, la materia viva, impotente ya para renovarse por no disponer del medio que prepara la materia renovable, ha perdido su potencial energético y se ha convertido en materia inerte. Entonces los papeles se truecan: la bacteria, que no es atacada por los fermentos de la materia viva, ataca a su vez con los suyos a la materia inerte, de la que extrae sus elementos nutrimenticios y en la que deja sus productos, y así es como se implanta y vegeta. La *conditio sine qua non* de esa vida parásita o de esa nueva vida es la misma, abso-

lutamente la misma, que la de la vida celular. También esas bacterias han de conservar la uniformidad de composición del medio que se han creado y del cual se nutren, y de ahí la necesidad de transformar por medio de sus fermentos la materia heteróloga del ambiente exterior; lo que para ellas es un trabajo de renovación nutritiva, resulta ser un trabajo de descomposición para la materia que atacan, y he aquí lo que constituye el verdadero fondo de lo que llamamos infección, y he aquí también por qué llamamos *patógenas* a las bacterias que causan este daño.

Véase, pues, cómo lo que determina la infección no es la implantación y la vegetación del parásito, sino la condición que le hace posible; esto es: la indefensión de la materia viva. La infección presupone siempre, a más del parásito, la supresión de una condición vital, por ser el producto de uno y otro factor. No basta la presencia del germen, aunque sea en grandes cantidades, para que exista: es indispensable su implantación y vegetación consecutiva.

Cuando los fermentos bacteriolíticos no son inactivados por los tóxicos bacterianos, sino por otras causas, un traumatismo, por ejemplo, basta que se implanten las especies no patógenas sobre la región traumatizada o reducida a la inferior condición de materia inerte, para que la infección sobrevenga. Y la razón es clara. La proliferación de esas bacterias sobre la materia ambiente presupone la descomposición de esa materia al suministrarles elementos de nutrición, y eso precisamente es lo que constituye la esencia de la infección: no serán ellas las que hayan inactivado las defensas, tal como ocurre con las especies patógenas; pero, presupuesta esa inactivación, se comportan con esa materia como se comportan aquéllas; bajo este aspecto, no hay vida parásita que, por el hecho de serlo, no sea infectiva.

Cuantos se atienen a su experiencia personal al juzgar de los hechos, haciendo caso omiso de las teorías que a la sazón imperen, llevan como entallada en la mente la prenoción de que la infección presupone la supresión de una condición vital, de una indefensión.

El sano juicio clínico siempre ha visto con horror, ahora con los microbios y antes sin ellos, en el organismo, lo que está muerto, y procura, como pueda, abrirle una salida o quitarlo; esa eliminación se le impone como una necesidad perentoria, aun cuando no se entienda de una manera clara y definida que lo que está muerto, por no nutrirse, no crea fermentos que puedan transformarlo, y por ende curarlo.

A la vista del foco inflamatorio que de improviso aparece en un sitio dado de una superficie cruenta, al cirujano no se le ocurre creer que en ese sitio quedó el germen y que por ese motivo germina aquí y no en otros, por haberlos barrido de ellos una asepsia rigurosa. Como si le iluminase la preintuición de que esta implantación es debida al germen y a *otra cosa*, se afana en buscar en qué pueda consistir esta otra cosa, y cree hallarla, por ejemplo, en el punto de sutura que mortifica al tejido; esa cantidad de materia localmente muerta se infecta por su indefensión. Supuesto que la mortificación no dependiese de una causa mecánica, sino de la virulencia del germen, siempre queda en pie la tesis de que la infección no depende de su vegetación aisladamente, sino de la condición que la hace posible.

Contra las exageraciones de los teóricos, empeñados en no ver en la infección más que el efecto de uno de sus dos factores con exclusión del otro, ha protestado y seguirá protestando siempre el buen sentido. Entre dos cirujanos, uno de corte seguro, otro con corte que magulla el tejido, la desigualdad de infecciones que en los operados

sobrevienen no pueden ni deben ser explicadas *a priori* por ser la asepsia del primero más escrupulosa que la del segundo, sino por la impericia técnica de éste.

Nada más cierto que son los microbios que consigo trae la espina los que infectan la herida cuando se clava; pero obramos muy cuerdamente cuando más nos preocupamos de quitar la espina que de matar los microbios, ya que sin la espina la nutrición que cicatriza la herida los matará, y con la espina difícilmente los matarán los baños o fomentos antisépticos.

Los que atribuyen al germen el papel preponderante en la patogénesis de la infección creen haber descubierto su origen en la solución de continuidad que le abrió la puerta de entrada, y no advierten que no es la abertura, sino la lesión que la bordea, lo que constituye la verdadera puerta de entrada; sin ella, el germen, al penetrar, se habría disipado bajo la acción de la materia viva.

Cuanto puede influir sobre la condición vital que preserva a la materia viva de la implantación del germen es naturalmente aceptado como causa predisponente de la infección, por ajeno que sea a la infección misma. Así, nadie nos quita de la cabeza que a la cliente *a* no le habrían sobrevenido las anginas que padece de no habérsele muerto una hija; que de no haberse indigestado el cliente *b* con el último atracón no habría contraído el tifus; que la pulmonía no habría atacado a *d* de no haber tomado un sorbete helado después de una gran fatiga. Todos convenimos en que ni las anginas, ni el tifus, ni la pneumonía, pueden presentarse independientemente de su condición etiológica externa; pero todos convenimos también, cuando nos atenemos a la realidad de los hechos, en que, de no haber sido anulada una cierta condición interna que dificulta la implantación del germen, aquella causa no surtiría efecto. Cómo una pena, la indigestión o la fatiga modifica la re-

ceptividad para estas infecciones, no es cosa fácil de averiguar; pero ello es que existe un enlace o algo que vincula estos hechos, al parecer inconexos.

Así, y por el mismo estilo, podríamos seguir extrayendo de la observación empírica nuevos datos demostrativos de que la infección presupone siempre la anulación o la supresión de una condición vital, como podríamos aducirlos de la observación experimental que prefija las condiciones en que aquella supresión se obtiene; mas yo creo que no hay necesidad de insistir para poner en claro que la materia viva que suministra a otros elementos vivos materiales de renovación se hace objeto de una descomposición que la rebaja al grado de materia inerte; el enunciado resulta evidente por sí mismo. De ahí que, como indicábamos anteriormente, la verdadera condición genética de la infección no consiste en la vegetación del germen, sino en lo que la hizo posible. El que se atiene al hecho de esta vegetación y con ella se lo explica todo sin pasar de ahí, no ve más que un lado de la cuestión; penetran más en su entraña el clínico o el experimentador que se preocupan del factor interno que la facilitó.

Las defensas de la materia viva dependen de la vida misma, y la vida es la nutrición. A la vista de la substancia o del cuerpo extraño introducido eventualmente en el medio homogéneo que los propios elementos celulares se crearon, comprendemos que la homogeneidad de ese medio sería destruída si se cambiasen directamente unas moléculas con otras y se estableciese a la vez comercio químico entre estas substancias y las propias de la célula. Así pasa en el mundo físico; mas los elementos vivos, como decíamos anteriormente al desarrollar la tesis de Abderhalden, se crean un mundo aparte, un mundo especial, inaccesible a esas causas, que serían mortales de necesidad si bajo la acción de los fermentos no se restableciese la uniformidad

del medio. La defensa del medio es la defensa de la vida celular; si ella subsiste con la misma identidad de composición a través de la vida individual y a través de las generaciones, es porque siempre le son suministrados los productos de reparación bajo una misma forma. Los orígenes de esos productos varían al infinito; tanta es la variedad de sus formas moleculares como la de sus procedencias; mas la forma en que pueden ser incorporadas siempre es la misma, y así es como se concibe que un edificio cuyos materiales de construcción se renuevan constantemente subsiste siempre de la misma manera. Las proteasas, las amilasas, las lipasas, desempeñan, respecto a las materias proteicas, amiláceas o grasas, el mismo papel que desempeñan las bacteriolisinas sobre la materia bacteriana. El organismo no posee contra los gérmenes un sistema de defensa especial o montado *ad hoc;* con ellos procede de la misma manera que procede con lo que le es extraño, trátese de substancias solubles, trátese de cuerpos sólidos; no es que de ellos se defienda destruyéndolos o eliminándolos; es que al adaptarlos a su modo de ser los utiliza como nutrimento, y la defensa resulta de esa adaptación, puesto que sin esa adaptación la materia viva deja de serlo por ser incapaz ya de elevar a un cierto potencial la materia inerte. Lo que visto de lejos nos parece una lucha entre un elemento vivo y otro elemento vivo, visto de más cerca no es más que el suministro perenne de materia inerte a la materia viva. A las energías reductoras de la materia bacteriana a nutrimento las llamamos bacteriolinas naturales; a lo que resulta de su acción lo llamamos *inmunidad natural.*

En otro tiempo se creyó que el organismo era preservado de la invasión microbiana por estar físicamente cerrado a su acceso. Se daba entonces una importancia extraordinaria a la *puerta de entrada.* Esta concepción, profesada como artículo de fe durante la época listeriana (y quizás no

haya error que más útil y provechoso haya sido para la humanidad como lo fué éste), se cuarteó cuando se vino en conocimiento de que el organismo más se parece a una criba que a una fortaleza inaccesible. El epitelio que tapiza las cavidades interiores no está tan ajustado que impida el paso de la vegetación bacteriana a más profundos territorios, si nada más que esto se opusiese a su propagación. Está demostrado, por otra parte, que el intestino es un filtro muy imperfecto. Tal como hoy vemos las cosas, no se concibe cómo puede invocarse la impermeabilidad del epitelio como un medio de defensa sin que uno se pregunte, y no sin asombro, qué es lo que defiende al epitelio mismo, toda vez que ese muro está más necesitado de defensa contra las masas bacterianas que con él conviven que los territorios celulares que abriga. El simple buen sentido nos evidencia que ese muro epitelial no se pudre por contar con medios de defensa más eficaces que los físicos.

Las defensas físicas pueden invocarse más razonablemente en el tegumento externo, sobre todo en la cubierta exterior; mas por debajo de la capa epidérmica ya no se explica cómo se evita la putrefacción si la materia viva no se defiende por sí misma.

Los gérmenes tienen fácil acceso al interior del organismo; en unas partes más que en otras. En las regiones que más inaccesibles parecen a su penetración es posible demostrar su existencia, y en verdad que es difícil comprender cómo pueden llegar hasta allí. Béchamp, en los primeros tiempos de la panspermia, sostenía con calor la tesis de que los gérmenes no procedían del exterior, sino de los gránulos protoplasmáticos que denominaba *microzymas*. La tesis cayó en el olvido después de un debate solemne habido en la Academia de Medicina de París; pero de ese olvido pueden salvarse algunos de los experimentos con que pretendía demostrarla. Véanse dos muestras. De-

capitaba un perro de modo que la cabeza cayere directamente sobre una fuerte solución de bicromato o sublimado corrosivo, y cuando al cabo de unos días la abría comprobaba que las partes profundas de la masa encefálica no alcanzadas por la momificación estaban podridas. Asimismo: asido el riñón del perro por la propia arteria, lo sumergía en una de las dichas soluciones, y al cabo de unos días comprobaba, al abrirlo, que la masa profunda no endurecida estaba también podrida.

Con estos experimentos viene a demostrarse que la asepsis intraorgánica dista mucho de ser tan absoluta como se ha creído.

El organismo, no sólo es fácilmente accesible a los gérmenes del medio, sino que se conlleva perfectamente con cierta vida parasitaria en sus órganos más recónditos, vida que puede ser inofensiva o patógena. En este último caso, como las defensas químicas conserven su tono, nada pasa; pero si esas defensas menguan pueden reaparecer infecciones antiguas sin necesidad de un nuevo contagio. Recuérdense al efecto los memorables trabajos de Grawitz, los instructivos experimentos de Roux respecto del carbunco sintomático; y, sin apelar a una mayor erudición, de escaso lucimiento por lo fácil, evocando nuestra experiencia personal, convendremos todos en que ni el organismo es una fortaleza cerrada al acceso de los gérmenes, ni con sus poderosas defensas químicas logra extinguir en su seno una cierta vida parásita con la que convive sin quebranto.

La fácil penetración de los gérmenes en los ambientes celulares y el comensalismo que soportan sin que se altere la normalidad, nos demuestra que lo que realmente preserva al organismo de la vegetación parasitaria son las fuerzas digestivas que desarrolla sobre esos elementos extraños. Esas fuerzas no son iguales en unos y otros individuos de una misma especie, sino muy variables. Al parecer, cada

individuo posee un coeficiente de resistencias para ciertas y determinadas infecciones que le es propio o personal, y ese coeficiente parece ser independiente del coeficiente nutritivo. Atinadamente observa Martín Salazar, en un trabajo que no tiene desperdicio, que no son los individuos más fuertes y vigorosos los menos predispuestos al contagio ni los que mejor triunfan de la infección. Sujetos cuyo metabolismo es sumamente activo y cuyos órganos desempeñan sus respectivas funciones con regularidad perfecta, pueden ser víctimas de la infección con mayor facilidad que otros cuyo estado fisiológico no puede buenamente sér comparado con el de aquéllos.

El vulgo de las gentes distingue la buena de la mala encarnadura, y no la vincula ni en la edad, ni en el sexo, ni en el tono nutritivo, sino de que unos la tienen y otros no, conforme la experiencia le enseña que en unos las heridas cicatrizan con facilidad pasmosa y en otros se eternizan, o que unos se reponen del daño traumático maravillosamente y otros no. En unos y otros la implantación y vegetación de los gérmenes viene respectivamente regulada por su coeficiente de inmunidad personal, por sus mayores o menores resistencias. Claro está que hay discrasias y estados patológicos (la diabetes en primer término) que tienden a borrar estas diferencias; claro está que la miseria fisiológica los uniforma a todos; pero esto no invalida el hecho.

En las grandes epidemias se comprueba la existencia del mismo fenómeno. Todos recordamos la epidemia tífica ocurrida en Barcelona en el último trimestre de 1914. Su origen hídrico fué descubierto desde los primeros momentos por el Laboratorio Municipal de mi dirección. El caudal infecto era el de Moncada, situado al NE. de la población; la epidemia se difundió únicamente en los distritos de la urbe que consumían estas aguas, ocasionando en ellos unas 10.000 invasiones; los demás quedaron indemnes. Todos

pudimos observar lo que se observa siempre en esta clase de epidemias. En unas mismas familias, expuestas igualmente al contagio por consumir las mismas aguas, unos individuos se infectan desde los primeros días; otros más tarde, como si las agresiones debieran repetirse en ellos para vencer las resistencias que se oponen al contagio, y otros permanecen refractarios. En los propios individuos atacados se comprobó, como se comprueba siempre, que en unos la infección prendió con facilidad, presentándose al diagnóstico de una manera franca; en otros se desarrolló más borrosamente, como si contaran con un caudal de energías mayor para oponerse al mismo, y en otros, por último, fué tan benigno que casi pasó inadvertido. La hemocultura primero, y la reacción aglutinante después, demostraron en mi laboratorio que hubo tifódicos cuya temperatura no rebasó de 37,5; que los hubo que curaron en nueve días; otros en siete y seis, y hubo el caso de una niña, positivamente infectada, cuyo malestar no excedió de los tres días. De faltar la comprobación experimental, nadie diría de ellos que pasaron el tifus. En vista de estos datos, no es aventurado creer que fueron muchos los contagiados que no llegaron a saberlo, y, descendiendo un grado más en la escala, fueron también muchos los que llevaron el germen maligno en el intestino con vida puramente saprofítica.

Del tifus decimos lo que es igualmente aplicable a toda clase de epidemias *agudas*. La infección hídrica, al difundir el cólera en una población, procede como la infección tifógena, bien que de una manera más rápida y ejecutiva. Unos se infectan desde los primeros momentos; otros más tarde; otros no se infectan; en unos, el cuadro sombrío de la intoxicación colérica se desarrolla rápida y pavorosamente; en otros, en forma de colerinas más o menos graves; en otros, en forma de despeños, sin mayor trascendencia, y los hay que no acusan novedad ostensible, llevando

la vírgula en su intestino como un comensal que no importuna.

Cabe decir de la viruela, escarlatina, tifus icterodes, peste, etc., lo que hemos dicho del tifus o del cólera, con sus naturales variantes, según fueren ellas.

Esas mayores o menores resistencias a la infección o ese mayor o menor grado de inmunidad natural de que gozan los individuos, no puede buenamente ser explicado por los azares del contagio, que hace presa en unos y no en otros por pura casualidad; por ser el hecho tan general y repetirse con la misma forma, debe ser atribuído a un factor o condición individual que confiere a unos organismos mayores defensas que a otros, y así es como viene interpretándose universalmente. Sabemos en qué consisten estas defensas; y pues observamos que en unos son mayores que en otros, es natural suponer que son ellas las que preservan más o menos. Al ingerir agua contaminada por el bacilo eberthiano, el germen no empieza por implantarse en las placas intestinales, sino que pasa a la sangre, determinando inicialmente una verdadera septicemia, localizándose después en esas placas de Peyer, en el bazo, etc. Es, pues, natural creer que los individuos que oponen una menor resistencia a la vegetación de esos bacilos que del intestino han emigrado a la sangre, no poseen unos fermentos defensivos dotados de la misma potencia que los individuos que o impiden la repululación, mostrándose refractarios, o la dificultan en un grado mayor. Lo propio cabe decir de la peste. Concebimos que la pulga, que con su aguijón introduce parenteralmente el germen maligno, determina la implantación del mismo y su propagación ulterior por las vías linfáticas; pero concebimos que el foco sea yugulado *in situ* por una defensa que confiere al sujeto un grado mayor de inmunidad natural. En unos y otros los medios de importación del elemento infectante son los

mismos, y, sin embargo, el germen prende en unos y en otros no, o prende desigualmente en ambos. ¿De qué puede depender lo que determina esa diferencia?

Yo no quisiera razonar sobre estas verdades, que, por ser empíricas, parecen irreductibles a una explicación teórica. No desconozco que el oficio de razonador en tales cuestiones está expuesto a graves quiebras; repugna, sin embargo, admitir que, sólo por los azares de la suerte, unos individuos cuenten con mayores energías defensivas que otros. El hecho responde, indudablemente, a condiciones; lo que hay es que no sabemos en qué consisten. Para ponernos en camino de descubrirlas yo invito a mis lectores a seguirme en la hipótesis que voy a formular, admitiendo provisionalmente el supuesto. Imaginemos que la población de los distritos de Barcelona alimentados con las aguas del caudal de Moncada, tres meses antes de haberse contaminado el manantial, hubiese sido vacunada contra el tifus en la siguiente forma: un tercio con una primera vacuna; otro tercio con dos, y el último con tres. Si al epidemiarse esta población hubiésemos comprobado que en el primer tercio los casos menudearon más que en el segundo, y en el tercero fueron rarísimos, y si además hubiésemos comprobado que la benignidad de la infección guardaba una estrecha relación con el grado de vacunación, sin vacilar un momento atribuiríamos tan lisonjeros resultados al reforzamiento conseguido por medio de la vacunación. Recordemos ahora que ese reforzamiento es una consecuencia, nada más que una consecuencia, de la incorporación en los plasmas de una substancia específica que confiere a los humores una mayor aptitud digestiva del antígeno eberthiano, razón por la cual los bacilos que del intestino emigran a la sangre, y en ella proliferan para implantarse luego en ciertos órganos, se encuentran ahora con que son más fácilmente digeridos. Así nos explicamos

los hechos, apoyándonos en el precedente de haber sido nosotros mismos los que hemos vacunado a los individuos todos de esa población; mas si fuésemos nuevos en el lugar y nadie nos enterase del proceso vacinal que en ella se ha provocado, en vista de que unos individuos resisten más que otros y un tercio de ellos se comporta como si fuesen refractarios, creeríamos que esos distintos grados de inmunidad vienen preestablecidos por la naturaleza misma, por desconocer la condición que en realidad la ha establecido. No es disparatado suponer que nos hallamos en una situación parecida cuando justipreciamos los distintos grados de inmunidad natural de que están dotados los individuos ante una infección dada. Damos por supuesto que sus células desconocen la substancia inmunizante por ignorar la forma en que puede haber ingresado, reforzando sus fermentos defensivos, y en eso nos fundamos para creer que sus mayores o menores resistencias es un don que nativamente les concedió la naturaleza; mas como pudiéramos sospechar con fundamento que esa substancia específica no es desconocida de los plasmas, aun cuando concretamente ignorásemos en cada caso particular cómo les fué suministrada desde el mundo exterior, entonces consideraríamos *la inmunidad natural como una inmunidad adquirida, que no sabemos cómo se adquiere.*

La idea de que el organismo se defiende de las agresiones químicas del mundo exterior cuando *conoce* la materia agresora por haberla integrado en los plasmas, parece existir en la mente bajo la forma de una prenoción. Un novelista inglés, de imaginación fecunda, Wells, cuenta que los habitantes del planeta Marte descendieron sobre la Tierra y la subyugaron con los recursos de su poderosa inteligencia; mas si contra los guerreros marcianos nada pudieron los hombres, pudo con ellos nuestra flora microbiana, que los devoró por no estar *adaptados* a la misma como lo

estamos nosotros. Fijando el sentido de las palabras, se comprende que *adaptar* quiere decir *conocer la substancia agresora,* llevarla dentro como el potencial creador del fermento que ha de oponerse a su acción.

La observación empírica ha enseñado a sabios y profanos que el que emigra a un país donde reine una endemia corre mayor peligro que sus naturales mientras *no se haya aclimatado.* Aclimatarse no significa adaptarse al clima, sino conocer una substancia que le fué desconocida mientras vivió en su tierra. Si los naturales de ese país resisten más a la endemia que el emigrante, es por llevar en sus plasmas, en una u otra forma, la substancia del germen, que es desconocida en los plasmas de aquél; y si entre esos mismos naturales hay quienes resistan más que otros y quienes se muestran refractarios al contagio, es por hallarse con un cierto grado de inmunidad, más o menos eficaz, que adquirieron sin saber cómo.

Cuando una epidemia nueva invade a una población causa más estragos que cuando se repite, y no precisamente por existir mayor número de vacunados; es la masa misma de la población la que está en condiciones de mayor inmunidad, como si de la primera a la segunda hubiere quedado algo en el medio ambiente de que los organismos se hubieren aprovechado y les confiriere mayores resistencias. Con este hecho está emparentado este otro: si una epidemia se hace endémica en una población o se prolonga excesivamente, no resulta tan peligrosa como al principio, ni aun en el caso de recrudecer por aumentar la virulencia del germen.

Como estos hechos no tienen más que un valor empírico, no demuestran la verdad de la tesis con la clarividencia de la ciencia experimental. En la inmunidad adquirida prefijamos con exactitud las condiciones que la determinan; y como pasamos del antecedente al consecuente, según nos

vienen impuestos uno y otro objetivamente, no nos inquieta la incertidumbre de si procedemos mal, pues nuestro juicio es seguro; mas en la inmunidad natural inferimos del consecuente al antecedente, remontándonos del hecho a la condición casual que lo determina; y como ese paso ascendente es subjetivo, nos queda el resquemor de si acertamos o nos equivocamos.

El ánimo se inclina en favor de la hipótesis al considerar que el organismo se connaturaliza con las especies más peligrosas, como si se fortaleciese contra ellas, cosa que no sucedería si estas especies no existiesen en el medio en que vivimos, lo que indica claramente que sus respectivas substancias específicas han pasado a formar parte de nuestro propio cuerpo; de no ser así, nos hallaríamos ante ella en la misma situación del que emigra a un país endemiado. Sin embargo, el ánimo vacila, como el fiel de una balanza entre dos pesos, cuando recordamos que se acusan grados distintos de inmunidad natural respecto de infecciones cuyos agentes desaparecieron desde larguísimas fechas. ¿De dónde puede sacar el organismo en estos casos las substancias inmunizantes si no existen ya en el medio los antígenos respectivos? Concebimos que, al prolongarse una epidemia tífica, de una u otra manera la masa de la población adquiera respecto de ella una mayor inmunidad; pero es difícil comprender que cuando el germen ha desaparecido ya al extinguirse la epidemia y reaparece al cabo de tres o cuatro generaciones, todavía existan individuos más refractarios que otros. Concebimos que gérmenes tan exóticos como el vibrión colérico o el bacilo pestífero lleguen a reforzar las resistencias individualmente al introducirse en el organismo por vías y por mecanismos muy obscuros sólo por el hecho de existir en el medio; mas cuando la epidemia se ha extinguido y no queda ya vestigio de sus gérmenes productores, buenamente no se comprende cómo los

organismos pueden conocer esas substancias específicas.

En este punto quizá seamos víctimas de un prejuicio. Nosotros damos por supuesto que cuando se extingue una epidemia, con ella desaparece milagrosamente su germen productor, cortándose bruscamente el comercio que pudiera existir entre su substancia y el organismo. Este modo de razonar es algo aventurado. Se sabe de un gran número de especies bacterianas que perduran en la naturaleza en estado saprofítico; de algunas de ellas ni remotamente se sospechaba el saprofitismo, y, sin embargo, ha sido plenamente demostrado. De no haber observado en los cultivos la degeneración progresiva del bacilo fímico, nunca hubiéramos sospechado que aquella bacteria rígida, impermeable a la tinción ordinaria y de tan lenta germinación, conocida como un tipo clásico, fuese la misma bacteria vivaz que germina densamente en veinticuatro horas, tan fácilmente impregnable por los colorantes básicos, bacteria que se cultiva en ciertos medios naturales, conservando sus propiedades ácidorresistentes y una cierta virulencia. Del colibacilo, que fué considerado como un comensal del intestino, se sabe hoy que está tan difundido en la naturaleza, que cabe dudar si reside en el intestino habitualmente por preexistir con tal abundancia en el medio ambiente, o si existe en ese medio por preexistir en el intestino. Sabemos del vibrión colérico, especie francamente exótica, que vive algunos años en el país donde fué importado, reproduciéndose la epidemia al llegar la estación oportuna; mas también puede existir sin que la epidemia recidive. En 1912, por indicación de la Dirección General de Sanidad, me trasladé a Ripoll, centro de una comarca invadida por el cólera el año anterior, y pude comprobar de la manera más clara y terminante en las preparaciones que mostró el doctor García Ibáñez, delegado sanitario del Gobierno, la presencia de vibriones en los excrementos de algunos por-

tabacilos. Bien persuadido de que cuando la epidemia se ha extinguido los vibriones desaparecen y reaparecen mientras éstos existan, daba por seguro que rebrotaría con la entrada de la primavera, y así lo comuniqué a la superioridad. Y, en efecto, llegó el verano, y nada ocurrió. ¿Quién nos asegura, de no juzgar *a priori* una cuestión de hecho, que esa especie no siga todavía formando parte de la flora microbiana de la comarca?

Ignoramos qué es del germen de la peste una vez que ha pasado ya la epidemia. Lo más que imaginamos es que su vida se prolonga bajo formas latentes en las ratas, de las que acaba también por desaparecer, dando con ello por supuesto que su vida saprofítica no puede perpetuarse en los medios naturales bajo formas y funciones muy lejanas de los tipos primitivos.

Por ser puramente de origen humano no concebimos el saprofitismo del germen eberthiano, y así creemos con la mayor buena fe que cuando desaparece de las aguas que contaminaban la población es cuando la epidemia se extingue; mas al imaginar así las cosas no adaptamos nuestro pensamiento a la continuidad de estas cosas mismas, pues no es de suponer que estas bacterias pasen del ser al no ser repentinamente.

Para nosotros, el vibrión colérico, los gérmenes tifógenos o pestosos, son arquetipos lógicos y no cuerpos vivos, que, al degenerar, se alejan de esas formas conceptuales, y por este motivo tiramos una línea de separación entre las especies saprofíticas y las patógenas, cuyo valor es más subjetivo que objetivo. De poder seguir el tránsito de un estado a otro, tal como lo hacemos con los cultivos del bacilo tuberculoso, observando paso tras paso la degradación funcional y morfológica de esos cuerpos vivos, es muy posible que en la flora microbiana del medio en que vivimos hallásemos parientes lejanos, quizá seculares, de especies

que en otros tiempos devastaron las tierras pobladas. Así pasa con las especies vegetales superiores cuando son transportadas a un medio adverso. Difícilmente mueren: se adaptan, modificándose sus caracteres, y siguen perpetuándose indefinidamente. Es naturalísimo creer que lo propio sucede con las especies bacterianas.

La degeneración de las bacterias patógenas y su cultivo indefinido en la naturaleza es un hecho demostrado respecto de algunas especies; respecto de otras, una hipótesis probable que espera la comprobación experimental. Lo que sí parece demostrado es que lo primero que pierde una especie patógena con su degradación funcional es la virulencia, y lo último sus propiedades vacinales, que pueden debilitarse extremadamente sin que lleguen a extinguirse. Por la presión o por el calor el *B. anthracis* se atenúa sin que cualitativamente su substancia específica se pierda o cambie en otra por mucho que se prolongue la acción atenuante, como en otro tiempo sostuvo Buchner; los cultivos de peste abandonados se atenúan de tal manera con el tiempo, que resulta muy difícil regenerarlos sin que en ese estado de degradación química hayan perdido del todo sus propiedades vacinales.

Estos y otros hechos parecidos que nos sería fácil acumular, nos demuestran que la vida saprofítica de las bacterias no lleva consigo aparejada la transmutación de unas especies en otras. La acción del medio puede modificar profundamente el quimismo funcional de estas células y su morfología; no tanto, sin embargo, que las cambie en otras con facilidad, ya que, según hemos visto, la materia viva se mantiene viva en tanto que adapta el medio a sus necesidades, y no en tanto que se adapta a su acción pasivamente.

Reconozcamos lealmente, a pesar de todo, que la vida saprofítica de las especies bacterianas ha sido hasta hoy

una vida casi inexplorada: sabemos muy poco acerca de este asunto. No tratemos, pues, de averiguar bajo qué formas existen en el medio ambiente antígenos que el organismo demuestra ostensiblemente conocer con sus reacciones digestivas, pues ese coto, en el estado actual de nuestros conocimientos, está poco-menos que cerrado. Sólo sabemos que, de no existir en el medio esa pluralidad de materias antigénicas, no provocarían en la materia viva las reacciones que determinan; y pues el organismo se comporta ante ellas como un reactivo fisiológico que las acusa, damos por supuesto que, bajo una u otra forma, preexisten integrados en sus plasmas, y admitamos por ende su existencia exterior.

Admitido el supuesto, queda con él planteado el problema de cómo esta pluralidad de especies bacterianas pasa al seno del organismo y es conocida de los plasmas. Las vías naturalmente abiertas al acceso de los gérmenes del mundo exterior son dos: el aparato respiratorio y el aparato digestivo. Constituye el primero una vía de absorción poderosa. Los microbios que levanta el aire del suelo y mantiene en suspensión, una vez aspirados son retenidos en las ramificaciones bronquiales, pues sabido es que no se expele ninguno como no sea con los exudados que se expectoran. El volumen del aire que pasa a través de ese vastísimo filtro en las veinticuatro horas es enorme; y si tenemos en cuenta que esa función empieza al nacer y es incesante durante toda la vida, nos formaremos una idea del número de especies y el número de gérmenes que por esa vía ingresan en el seno del organismo. Esas bacterias ni vegetan ni se acumulan pasivamente en el filtro; bajo la acción de los fermentos bacteriolíticos son digeridas con igual o mayor energía que los cultivos saprofíticos que inyectamos bajo la piel, y de ahí una fuente abundante y perenne de substancias específicas procedentes de las espe-

cies bacterianas con las que el organismo se está vacunando continuamente.

La diferencia que parece existir entre esos procedimientos de vacunación natural y los medios técnicos por la ciencia empleados es más aparente que real. Nosotros tomamos una especie aislada, cuya toxicidad moderamos prudencialmente, y la inyectamos, y cuando nos parece que el organismo se ha fortalecido ya ante sus posibles agresiones, volvemos a repetir la operación con el mismo germen más virulento o bien aumentando su número por segunda y hasta por tercera vez. Como queramos elevar a un mayor grado esa vacunación hasta alcanzar los límites de la hiperinmunización, repetimos la operación forzando espaciadamente las dosis durante un lapso de tiempo relativamente largo. Si se ofrece que deseamos obtener un suero polivalente, ya contra varias razas de una misma especie, ya contra una variedad de especies cuyo papel etiológico en la infección que deseamos combatir parece ser múltiple o no estar bien definido, no tenemos inconveniente en asociar estas razas o sumar estas especies, bien persuadidos de que el organismo procederá simultáneamente con ellas como procedió con una sola, reforzándose sus defensas conjuntamente. Pues bien: la naturaleza no procede de esta manera simplificada. En *bloc* recibe los microbios del ambiente exterior, bajo la acción de la presión atmosférica, y los fermentos defensivos que exudan los epitelios de la mucosa que tapiza las vías de recepción, o los humores intercelulares, actúan sobre ellos. La naturaleza no prefija ni las especies que han de ingresar por esa vía ni el número de gérmenes, tal como técnicamente prefijamos nosotros el ingreso parenteral de estos factores, y por ser así comprendemos que las defensas sean reforzadas para un gran número de especies que ni sabemos cuáles son ni sabemos tampoco para cuáles lo son más que para otras; sólo

sabemos que para ciertas especies hay variantes, según sean los individuos, bien que desconozcamos las condiciones que las han creado. De esto resulta que en todos los individuos comprobamos la existencia de bacteriolisinas defensivas contra las especies del ambiente exterior, y en algunos una defensa mayor respecto a alguna o algunas de estas especies.

En un lote de niños, igualmente expuestos al contagio difterógeno, observamos que en unos la infección resulta fácil, revistiendo formas graves; en otros resulta más difícil y reviste formas más benignas, y otros se comportan como si fueran refractarios. Si no tratamos de explicarnos estos hechos, aceptándoles tales como la observación los presenta, nos limitaremos a constatar que la inmunidad natural protege más a unos individuos que a otros; mas si, pasando la valla que limita en este punto el conocimiento humano, tratamos de explicarnos cómo es que las resistencias a la infección son mayores en unos individuos que en otros, no nos parecerá gratuita ni infundada la suposición de que puedan haberse reforzado de la misma manera que se refuerzan en un caballo, según sean las cantidades que haya recibido de materia vacinal. Desde luego nos parecerá natural que la bacteria difterógena, que puede suministrar al organismo substancias específicas desde las vías respiratorias cuando las infecta, puede también suministrarlas cuando no se implanta ni vegeta por ser atacada y digerida por los fermentos defensivos; es posible que estas substancias puedan ser suministradas también por el bacilo pseudodiftérico, ya que no hay una línea de separación entre la especie tipo y esas primeras degradaciones, sino un tránsito que objetivamente nos es muy difícil apreciar; es posible también que formas de degradación más lejanas todavía de las propias del pseudo-bacilo puedan suministrar substancias específicas cuya forma química, bien que muy distante

de la forma primitiva de la toxina diftérica, conserve aún propiedades vacinales. ¿Por qué hemos de dar dogmáticamente por supuesto que el ingreso de esos productos al seno del organismo por las vías respiratorias no puede aumentar las propiedades antitóxicas de los humores? ¿Hemos de rehusar a esos procedimientos de vacunación, preestablecidos por la naturaleza misma, toda eficacia, sólo porque técnicamente difieren de los procedimientos que el hombre ha inventado para conseguirla?

La retención de la bacteria tifógena en las ramificaciones bronquiales es muy posible que pueda infectar directamente; esto es, independientemente de la emigración bacilar por la vía intestinal; mas si una y otra pueden infectar, evidentemente una y otra pueden vacunar más o menos medianamente si los fermentos defensivos, al digerir las bacterias retenidas en los bronquios o emigradas desde los intestinos al medio interno, suministran a la nutrición celular substancias específicas. Buenamente no se descubre qué diferencia existe entre esas bacterias así importadas al organismo y las que nosotros ingresamos por la vía parenteral al apretar el émbolo de la jeringuilla de Pravaz; uno de ellos es un procedimiento preestablecido por la naturaleza misma, cuyos efectos justipreciamos *a posteriori* bajo la forma de una mayor o menor inmunidad natural; por el otro apelamos a un procedimiento ideado por nosotros mismos, cuyos buenos efectos prejuzgamos *a priori*, según la práctica nos lo ha enseñado; mas uno y otro método tienen un fondo común: el ingreso de una misma substancia al ambiente celular.

Si, admitido ese punto de vista, consideramos luego que entre la especie tipo y las formas pseudo-tíficas media una degradación, el más y el menos de una misma cosa, y consideramos que esa degradación puede continuarse en los medios naturales en que se desarrolla la vida saprofíti-

ca, ¿por qué no hemos de atribuir a esa flora una eficacia vacinal que baste a explicarnos la diversidad de resistencias individuales que se acusan en la inmunidad natural?

En estos y en la mayoría de los casos concebimos sin esfuerzo que el acarreo aspiratorio de gérmenes virulentos al seno del organismo puede determinar un cierto estado de vacunación ínfimo, mediano o mayor, según sean las condiciones en que es dado; concebimos también qué ese reforzamiento puede tener lugar por esos mismos gérmenes, atenuados por los agentes naturales y mantenidos en formas saprofíticas ya muy distantes de las especies tipos. Teóricamente convenimos todos que el organismo se adapta a la naturaleza de su medio ambiente, y abundando en esta idea nos parece natural que, a medida que ese medio nos amaga con peligros mayores, se acrecienten en aquél las resistencias; o lo que es igual: al preguntarnos cómo se adapta el organismo a su medio, es cuando advertimos que precisamente por suministrar ese medio más cantidad de substancias específicas, aquel organismo se fortalece contra sus agresiones por vacunarse con ellas de una manera natural. Por donde se ve que no es indispensable padecer la infección para triunfar de nuevos contagios; basta que el organismo haya podido incorporar la substancia específica que le ha sido suministrada desde el medio de una manera más o menos fortuita para que sus resistencias hayan también aumentado.

Con respecto a las especies inofensivas incurrimos en un error gravísimo cuando damos desdeñosamente por supuesto que no debemos preocuparnos de ellas por el hecho de serlo. No hay bacteria que sea inofensiva por sí misma; lo es por las defensas que la funden y la transforman en nutrimento. Como estas defensas no existieran, al cultivarse en los humores los descompondrían y al cultivarse en las células las matarían, dado que un elemento vivo

no puede nutrirse de otro elemento vivo sin que éste le suministre elementos nutrimenticios y por ende lo descomponga, reduciéndole a la condición de materia inerte. Sólo cuando dejamos de precisar la significación de las palabras «infección» o «putrefacción» podemos decir, seducidos por las apariencias, que hay bacterias dañinas y otras que no lo son; toda bacteria es dañina si logra implantarse y vegetar; su vida es incompatible con la vida del excipiente sobre que vegeta, como la de éste lo es con la de aquélla. Las bacterias patógenas se diferencian, según hemos visto, de las inofensivas, por poseer la capacidad de inactivar los fermentos de la materia viva; mas tampoco esa acción es valorable por sí, sino en relación con el grado de la defensa, pues con sólo aumentarla, lo patógeno pasa a ser inofensivo. Así, la segunda vacuna carbuncosa no es ya patógena cuando con la primera vacuna se han reforzado los fermentos bacteriolíticos que digieren los elementos bacilares nuevamente ingresados; así inmuniza temporalmente una inyección preventiva de suero antidiftérico precisamente porque evita, mediante su lisis, la implantación del germen sobre la mucosa; así también la inyección masiva de agua salina, con sólo reforzar transitoriamente la bacteriolisis humoral, evita temporalmente la infección. Sea cual fuere el procedimiento empleado para reforzar la defensa orgánica, siempre resulta que se evita el daño que irremisiblemente causa la implantación y vegetación del germen, sea patógeno, sea inofensivo.

Véase, pues, cómo por las vías respiratorias afluyen al organismo cuantas especies existen en el ambiente exterior, sean patógenas, sean pseudo-patógenas, sean próximas o lejanas de su estado de pureza típico. Como conserven en una u otra forma propiedades vacinales, bajo la acción de los fermentos digestivos que las transforman en nutrimento, suministran substancias específicas a los plas-

mas, que pueden reforzar en uno u otro sentido las defensas naturales, según que abunden más o menos que otras en el medio. Así se explica que el organismo se connaturalice con los peligros que le asedian, aumentando sus defensas a medida que la infección se hace más inminente; así se explica que se adapte a su medio. En realidad, es el medio mismo el que le suministra con las materias vacinales los recursos con que ha de reforzar sus resistencias. Esas formas de vacunación naturales son tan distintas de las formas técnicas actualmente en uso, que parecen puramente imaginativas; mas si reflexionamos que entre las bacterias que ingresamos por la vía parenteral (cuya digestión y asimilación inmuniza) y las que incrusta sobre los epitelios y espacios intercelulares de las vías aéreas la presión atmosférica (también reducidas como aquéllas a materia asimilable) no existe otra diferencia que la del *modus operandi,* convendremos en que es arbitrario suponer que las primeras refuerzan las defensas y las segundas no; y, por tanto, nada tiene de fantástica esa forma natural de vacunación.

Tal como concebimos que el organismo en su totalidad se adapta a los peligros del medio ambiente, debemos entender que el aparato respiratorio se adapta localmente al flujo incesante de los gérmenes que recibe y retiene. El buen sentido nos indica que si tan gran número de gérmenes fuesen recibidos en el espacio cerrado de una serosa o en un parénquima visceral, se infectarían sin ningún género de duda; no sucede así en el aparato respiratorio, por cuanto ante el estímulo de la materia heteróloga, que solicita la actividad de los epitelios, su materia viva crea fermentos que lenta y progresivamente se adaptan a la naturaleza de esta materia, transformándola de modo que puedan nutrirse con ella. La mucosa que tapiza las vías aéreas empieza por inmunizarse localmente contra la flora micro-

biana que la inunda; filogenéticamente esa materia viva ya viene predispuesta para la creación de ciertas zymasas propias de la constitución de la misma, tal como sucede con todo protoplasma diferenciado, y en presencia del estímulo externo esas zymasas se refuerzan a medida que los materiales de reparación se renuevan con los que el medio suministra, y así es como esa materia viva se adapta localmente al medio especial en que su vida se desarrolla. Esa defensa química local se regula precisamente por la cantidad y cualidad de la materia heteróloga que en realidad la crea y a la que responde; en su auxilio viene otra defensa de naturaleza física: la que resulta del movimiento incesante del epitelio vibrátil, que dificulta en gran manera la implantación de los gérmenes. A pesar de una y otra defensa, las vías aéreas no se libran de un cierto comensalismo que se mantiene en los exudados.

El aparato digestivo es la segunda vía por la que el mundo exterior provee al organismo de substancias específicas que pueden reforzar su inmunidad natural. Toda la flora microbiana del medio en que vivimos pasa por ella; un buen número de sus especies se hacen sus huéspedes habituales; otras, proliferando o no en ese medio extraorgánico, no se perpetúan en el mismo.

En la boca se han diferenciado un gran número de especies comensales, algunas de ellas patógenas y aun en estado intenso de virulencia. Su cultivo, sin ser adherente al epitelio, se encostra en la mucosa de las encías y en la superficie superior de la lengua, en unos individuos más que en otros. Impunemente soporta la mucosa bucal la vecindad de esas grandes masas bacterianas sin que se infecte, cuando bastaría una dilución de las mismas en otros territorios celulares para determinar su implantación. Esa defensa no es física, sino química. Hasta en el caso de abrir una solución de continuidad en el tejido vivo facilitando

el acceso de los gérmenes, observamos que la herida difícilmente se infecta, lo cual demuestra que la zymogenia defensiva es activísima. Cuando esa zymogenia se atenúa por una causa intercurrente (ptialismo mercurial, yodismo, infección tífica, etc.), el cultivo se densifica extraordinariamente; si esa causa anula localmente la defensa epitelial (aftas, placas diftéricas, etc.), adquiere entonces el cultivo un relieve como no se obtiene en los medios nutritivos usuales.

Así como en la boca observamos, en condiciones normales o sin que intervenga el arte, una mayor o menor limpieza microbiana que sólo podemos atribuir a sus nativas defensas, así también cabe conjeturar que la flora del tubo gastrointestinal viene en cantidad y calidad autorregulada hasta cierto punto por las defensas del mismo. Los autores que han estudiado esta flora desde un punto de vista taxonómico o clínico, parten del supuesto de que el medio de cultivo es en ese tubo tan inerte como puedan serlo los preparados en el laboratorio, y es muy posible que esta idea no sea exacta. Por de contado que cuando se cambia el régimen alimenticio se cambia también la flora microbiana, y que cuando se modifica es ésta también modificada; pero, a pesar de ser así, es de creer que en igualdad de composición del medio y de siembras, las especies microbianas no se desarrollan en unos individuos de la misma manera que en otros por preexistir condiciones internas que autorregulan hasta cierto punto el desarrollo de unas u otras. La demostración experimental del enunciado es difícil, si no imposible; mas teniendo en cuenta que los epitelios que tapizan el tubo exudan zumos que atacan la masa alimenticia, y con ella los cuerpos y productos bacterianos que forman parte de la mezcla, zumos que reactivan algunos fermentos digestivos, nos parecerá ya más comprensible que en esa masa las especies no germinan tal como germinarían si fuese totalmente inerte.

Se sabe que los fermentos digestivos no atacan los cuerpos bacterianos, bien que ataquen sus productos, dado que su composición no difiere de la de los alimentos. El hecho no impide, sin embargo, que a los productos solubles procedentes del cultivo se sume la substancia de la bacteria que se resuelva por autolisis y la de las bacterias que son atacadas por los fermentos de otras especies antagonistas. Del vibrión colérico se sabe que se disuelve bajo la acción de la bilis, acción que parece ser debida a su alcalinidad. Yo he demostrado, en efecto, que esta bacteria, como el bacilo del muermo y el eberthiano, se funde instantáneamente en las soluciones de sosa a 0,50 por 100, y más lentamente a 0,25.

Debemos admitir, además, que el epitelio intestinal, estimulado por esos productos, exuma zumos bacteriolíticos como todos los elementos celulares, zumos que no se diluyen en el medio interno, sino en la masa alimenticia a que están abiertos como a su ambiente natural. La dilución de estos fermentos en la masa alimenticia es un factor que debe tenerse muy en cuenta para la clara comprensión de que esa masa no se comporta respecto al desarrollo de la flora microbiana como un caldo de cultivo.

Se sabe que el número de especies existentes en el tubo digestivo es relativamente escaso durante el régimen lácteo; que ese número es más limitado todavía en los priqmeros días que en los meses sucesivos; se sabe también que ese número crece durante el régimen mixto, y acaban por ser extraordinario en el régimen común. El epitelio intestinal regula sus defensas según las agresiones microbianas de una manera tan perfectamente adaptada, que a pesar de convivir con tan gran número de especies, ni consiente su implantación, infectándose, ni las múltiples agresiones químicas de que es objeto perturban su funcionamiento normal. Esta adaptación no es innata, sino adquiri-

da; se preestablece con el concurso del tiempo a medida que los plasmas epiteliales conocen las substancias agresoras. La escasa flora a que se adapta el aparato digestivo del niño de una manera gradual y progresiva, no puede ser alterada con la ingerencia de especies nuevas, aunque sean banales, sin ocasionar graves trastornos. Tal como se adaptan los fermentos digestivos a la naturaleza química de los alimentos, se adaptan también los fermentos defensivos elaborados y exudados por el epitelio intestinal a las substancias heterólogas procedentes de las distintas especies bacterianas. Diríase que así como los primeros *no saben* digerir un alimento dado sin un previo aprendizaje, así los segundos no saben defenderse de la agresión de una especie mientras el plasma que los crea no conozca, por haberla incorporado, la substancia agresora. En realidad, un epitelio inadaptado es un epitelio casi indefenso, y decimos casi, y no totalmente indefenso, porque en él ya preexisten filogenéticamente tendencias zymóticas que los estímulos de la materia exterior orientarán y reforzarán ulteriormente. La ingestión fortuita de bacterias nuevas determina trastornos análogos a los que determina la ingestión de una leche nueva; en uno y otro caso, la materia viva de los plasmas glandulares, o de los plasmas moldeados en los epitelios, *no saben cómo deben comportarse o reaccionar, porque su acción no es prevista.* En este último caso el trastorno se evita o se atenúa pasando insensiblemente, y no de una manera súbita, de la primera leche a la segunda; en el primero se evita impidiendo el acceso de los gérmenes por medio de la esterilización de la leche y aparatos de succión. En uno y otro caso, bien a las claras demuestra la suavidad del tránsito la necesidad de una adaptación previa.

En general, los pediatras, al investigar la etiología de las diarreas infantiles, se han preocupado del germen pro-

ductor, sin tener para nada en cuenta la adaptación del tubo intestinal; no conciben que las bacterias banales, sólo por el hecho de ser nuevas, pueden causarlas. En su sentir, el calentamiento de la leche resulta provechoso, no por eliminar las bacterias extrañas o desconocidas del conducto, sino por eliminar únicamente las que son patógenas, dando con ello por supuesto que las demás son indiferentes. Ese criterio es recusable por lo exclusivista desde el momento que debemos tener en cuenta el estado de inmunización del conducto gastrointestinal. Sin dudar que haya especies dotadas de tan acentuada agresividad química que deben considerarse como francamente patógenas, como el bacilo de la diarrea verde, el *bacillus perfringens,* el vibrión colérico, el bacilo disentérico, etc., es racional a la vez admitir que, de ingerirse en el estómago del recién nacido las mismas especies bacterianas que cabe aislar a los diez meses de lactancia, con las que convive perfectamente en esta época, se determinaría en el sujeto un grave trastorno por hallarse inadaptado. El adulto soporta impunemente en su intestino la presencia de bacterias, que el intestino del niño no soportaría ni por su número ni por su calidad; en éste no determinan el efecto que en aquél determinarían, no porque las bacterias dejen de ser las mismas, sino porque las defensas del intestino han sido reforzadas en grado altísimo al pasar de un período de la vida a otro período. De nuevo recordaremos en este punto cuán erróneo es el concepto de la virulencia de un microbio cuando la consideramos como una propiedad independiente de la materia viva en que ha de manifestar sus efectos. La virulencia de un microbio no es mensurable en el microbio mismo; lo es por los efectos que determina, y estos efectos son mayores o menores según sean las defensas. Virulentos son los bacilos tíficos y paratíficos, y se comportan como inofensivos en el intestino de los individuos sólida-

mente vacunados por la naturaleza misma; esos mismos microbios, trasladados a un intestino más indefenso, resultan peligrosísimos. Asimismo, no hay bacteria que pueda considerarse como inofensiva mientras pueda vegetar sobre la materia viva, pues sólo por el hecho de implantarse en ella y extraerle elementos de nutrición ya la mata; es decir, la infecta o descompone, que en el fondo es lo mismo.

Ciertas y determinadas diarreas, diferenciables como tipos nosológicos, serán debidas etiológicamente a bacterias especiales, como ocurre con la infección disentérica bacilar o la infección colérica, por ejemplo; mas si basta la infección de la mucosa gastrointestinal para determinar ese síndrome global, es indudable que ese síndrome puede responder a infecciones múltiples determinadas por especies que estimamos actualmente como inofensivas sólo por no tener en cuenta su potencialidad patógena ante la indefensión de la mucosa sobre la que germinan; basta que sus fermentos defensivos sean reforzados mediante una adaptación inmunizante previa, para que esas mismas especies subsistan en el conducto como inofensivas, desaparezca el peligro de la infección y con ella el síntoma culminante que la ponía de manifiesto. La cuestión cambia de aspecto según que la resolvamos tomando como punto de partida de la investigación al germen que determina el síndrome morboso o al grado de inmunidad que haya alcanzado la mucosa gastrointestinal que recibe su acción.

Si el epitelio gastrointestinal resiste a las agresiones químicas de las substancias heterólogas procedentes de las especies bacterianas, es porque los fermentos defensivos que exudan al digerirlas modifican su configuración y estructura molecular de modo que resultan inofensivas. En realidad no son atacados por los gérmenes, sino por sus productos; al ser bañados con ellos resultarían agresivos si

no modificasen su estado físico, bien fluidificándolos, bien coagulándolos, o sin modificarse su composición combinándose con sus elementos o con alguno de ellos, en cuyo caso dejarían de conservarse como son y descenderían del rango de materia viva a materia inerte. Estas modificaciones físicas o químicas, que constituyen lo que designamos con el nombre de *agresión*, no pueden tener lugar porque el fermento idóneo, siempre adaptado a la naturaleza del estímulo que la célula recibe, modifica el estado de la materia agresora de modo que no lo sea. Estos fermentos, sin embargo, tan adecuados a la naturaleza de la materia exterior, no son un producto espontáneo, y como tal misterioso, de los plasmas epiteliales; ellos presuponen la incorporación de estas substancias elevándolas al potencial energético de materia viva siempre parcialmente liberable bajo el estímulo de la materia externa, reproduciéndose así en cada caso particular el mismo hecho que tuvo lugar cuando esa materia extraña fué incorporada como propia. El proceso de esa incorporación es el mismo proceso fisiológico que descrito queda al tratar de la inmunidad adquirida. El acceso de la materia vacinal al medio interno por la vía parenteral o por la infección del organismo o de alguna de sus partes, lo inunda de materia extraña ante la cual reacciona la materia viva creando los fermentos que han de transformarla en propia o asimilable. Así también, la absorción acarrea al medio interno los productos microbianos, como los demás productos alimenticios, y a los remansos nutrimenticios de las células epiteliales del conducto digestivo llegan esos productos como llegan a todas partes; con ellos se nutren, reparando el desgaste que experimentan, repitiéndose aquí el mismo fenómeno que hemos descrito respecto del fermento pépsico al adaptarse cualitativa y cuantitativamente a la digestión de la leche. Por el mero hecho, decíamos allí, de ingresar en el medio

interno un producto de una procedencia especial, las glandulillas pepsígenas se rehacen de sus pérdidas con substancias oriundas de ese producto, y de ahí que el fermento que elaboran sea el propio de la leche y no de otro alimento. Lo propio sucede aquí. Los epitelios intestinales, abiertos a un ambiente exterior, reciben estímulos especiales, y a ellos se adaptan exudando fermentos idóneos que atacan la materia agresora, y como esas pérdidas son específicas, las avideces del plasma tienden a reincorporar del medio fisiológico las que pueden compensarlas, y así es como se inmunizan localmente contra su acción. Mientras así se defienden de los productos solubles microbianos y de los demás que impregnan sus superficies externas, derraman sobre el contenido intestinal sus propios fermentos, y como los fermentos que atacan los productos microbianos son los mismos que atacan los cuerpos bactéricos, de ahí resulta que la masa alimenticia, a más de la acción de los fermentos digestivos, sufre la de los fermentos defensivos epiteliales que poseen la propiedad de actuar sobre aquélla y reactivar a los primeros, y a más la de actuar sobre cuerpos bacterianos que habían escapado a su acción.

En cuantas especies han sido ensayados el fermento pépsico y los fermentos pancreáticos, se ha comprobado que no las digieren; es de creer, sin embargo, que los zumos epiteliales vertidos sobre la masa alimenticia se comportan con ellas de una manera análoga a como se comportan todas las células respecto al medio en que vierten sus bacteriolisinas. La demostración experimental del hecho resulta tan difícil en este punto, como en los demás territorios celulares, por no poder captar los zumos aisladamente y ensayarlos *in vitro*, tal como lo hacemos respecto del jugo gástrico o del pancreático; mas todo el mundo admite que los productos de la zymogenia epitelial se vierten sobre el

contenido gastrointestinal, reactivando ciertos fermentos digestivos y completando la digestión de la masa alimenticia; es de suponer, pues, que con esa zymogenia se adquiera también la capacidad de autorregular hasta cierto punto el desarrollo de la flora microbiana al impregnar la masa de zumos bacteriolíticos, acción que puede ser más intensa respecto de una u otra clase de bacterias, según fuere el estado de inmunización del epitelio respecto de las mismas. La observación de las cosas, serenamente consultadas, nos inclina a creer que los fenómenos de fermentación y putrefacción que tienen lugar en el estómago e intestinos, con la formación de productos como el alcohol, ácido butírico, acético, amoníaco, fenol, etc., algunos de ellos muy nocivos, no dependen de la ingestión de los agentes que las determinan únicamente, sino que están regulados por una condición interna, por una defensa fisiológica que conserva la normalidad de la vida.

Si la masa alimenticia se comportase realmente como un medio de cultivo inerte con respecto a la germinación de la suma enorme de especies en ella sembradas, se hace difícilmente comprensible la regularidad con que esa germinación se desarrolla según los tramos del conducto por los que pasa; pues aun cuando pueda invocarse para la explicación del hecho la uniformidad de composición del medio, no puede invocarse asimismo la uniformidad de las especies sembradas, dado que el mundo exterior las suministra en condiciones variadísimas. Aquí debería pasar algo semejante a lo que pasa con un lote de matraces de caldo abandonados que se infectan con especies variadísimas a pesar de la identidad del medio nutritivo. Normalmente, en el conducto digestivo no se desarrolla, por ejemplo, unas veces más el bacilo amilobacter, y otras el bacilo acético, bien que la cantidad en que son sembrados uno y otro de una manera fortuita debe variar al infinito; normal-

mente, las bacterias de la putrefacción serán ingeridas en una comida en un mayor número que en otra, según sea cruda o cocida, por ejemplo; y, sin embargo, el olor del excremento que acusa sus efectos no varía al compás de esas variaciones fortuitas, sino que subsiste sensiblemente igual. Claro está que si exageramos la nota o cambiamos la composición del medio modificando el régimen, la flora microbiana del conducto digestivo cambiará radicalmente; pero pensándolo bien, debemos convenir en que, sin necesidad de extremar las cosas hasta ese punto, esas variaciones deberían sobrevenir cada día, y, sin embargo, no sobrevienen, como si fuera puesto algo por parte del sujeto que hasta cierto punto lo impide.

Por otra parte: si imaginamos una paresia en la contractilidad del tubo digestivo, una acción morbosa que inhiba o atenúe la zymogenia epitelial, una causa perturbadora, en suma, de esa condición interna reguladora de la flora intestinal, inmediatamente comprobamos el predominio de la vegetación de unas especies sobre otras, presentándose fermentaciones anómalas, signos de putrefacción, con meteorismo, constipación, diarrea, etc., como si realmente fuera verdad que la germinación de las especies en el contenido alimenticio se desarrollase de una manera arbitraria, una vez anulada la condición fisiológica que hasta cierto punto la regulaba.

La hipótesis de que los fermentos defensivos del epitelio gastrointestinal se vierten y mezclan sobre el contenido alimenticio, y ejercen una acción bacteriolítica sobre las especies microbianas que regula su desarrollo, nos parece muy aceptable. De esta acción digestiva ha de resultar un impedimento para la vegetación libre y una atenuación de los gérmenes en la misma masa.

Sin la secreción de estos fermentos no se concibe la defensa de las paredes del tubo digestivo. Poco antes indí-

cábamos que en las encías y en la superficie superior de la lengua se cultivan los microbios, de una manera más o menos densa, según sean los individuos, sin infectarlas por no implantarse en la materia viva, defensa que no se explica sin la intervención de los fermentos defensivos que impiden la adherencia. A lo largo del tubo gastrointestinal los microbios no se cultivan sobre el epitelio como en la boca: se cultivan en la masa alimenticia. Una defensa física contribuye poderosamente a que así no suceda: los movimientos propios del conducto, movimientos que ni en el estómago ni en los intestinos gruesos son tan eficaces como en los intestinos delgados. Estos últimos están animados de movimientos múltiples tan sabiamente combinados, que todas las partes de la masa son puestas en inmediato contacto con las paredes, y claro está que esa movilidad ha de dificultar, de un lado, la vegetación de los gérmenes en la masa, y de otro, la formación del cultivo adjunto al epitelio; en el estómago y en los intestinos gruesos esa defensa física es menor y queda anulada en los tramos intestinales inferiores donde la materia excrementicia se acumula y solidifica en espera de la contracción vermiforme que ha de expulsarla. Mas ni en unas ni otras regiones los microbios se cultivan como en la boca en condiciones normales, y no se concibe cómo durante los períodos de reposo del saco estomacal o del conducto intestinal esa vegetación no tenga efecto si con la exudación de los zumos defensivos no se protege al epitelio.

La actividad zymogénica epitelial de estas regiones, en vez de ser periódica como lo es la secretoria, es constante, y en vez de estar condicionada como ésta del reflejismo nervioso, obedece al estímulo directo del antígeno exterior. De ahí resulta que cuando con la ingestión las paredes del estómago gotean su jugo, arrastran los productos zymóticos acumulados en el epitelio y en los espacios in-

tercelulares, arrastre que viene favorecido luego por los movimientos del saco que revuelven el contenido. Lo propio cabe decir de la segunda digestión. De esta manera los fermentos defensivos son acarreados al seno de la masa alimenticia en el momento en que más falta hacen, ya para complementar la digestión de los productos de la materia amorfa sobre que actúan, ya para iniciar la digestión de los cuerpos bactéricos, que escapan a los fermentos secretorios, ya para prefijar en la misma masa las condiciones en que ha de vegetar la flora bacteriana.

La absorción intestinal acarrea luego al seno del organismo substancias específicas procedentes de las más variadas especies que todo el mundo consideraría vacinales si ingresasen por la vía parentérica. Sea cual fuere su vía de ingreso, ellas se incorporan en los plasmas, y cuando observamos que en presencia de la materia heteróloga de que proceden esos plasmas se comportan como si la conociesen, creando bacteriolisinas que las atacan y digieren (a unas con mayor energía que a otras), es lógico pensar que esas variantes individuales no brotan del azar, sino de un reforzamiento cuyas condiciones nos escapan. Como no se concibe que el tubo digestivo pueda resistir las agresiones químicas de que es objeto por parte de las bacterias que en su contenido se cultivan si no se inmuniza localmente contra ellas, tampoco se concibe que el organismo pueda resistir la autointoxicación que determinaría la absorción de los productos celulares de la flora gastrointestinal si contra ella no estuviera debidamente vacunado. Esta idea, ya emitida en 1898 en el Congreso de Medicina de Wiesbaden de una manera luminosa y clara por Friedrich Müller, no ha sido integrada como doctrina científica por la forma artificiosa como viene estudiándose la inmunidad. El cultivo de un buen número de especies, huéspedes habituales del tubo digestivo en el seno del organismo, determinaría,

a no dudar, infecciones peligrosísimas, y las determinaría por sus productos solubles; esos mismos productos, absorbidos en bloc, pasan al seno de ese organismo diariamente y no le autointoxican. La razón de esa indemnidad hay que buscarla indudablemente en los mismos mecanismos que predeterminan la innocuidad de las más fuertes toxinas a medida que en los plasmas crece la aptitud transformadora por medio de los fermentos defensivos; la prueba de ello está en que cuando ese estado de vacunación falta, como ocurre en el niño, la ingerencia de especies extrañas en el intestino resulta peligrosa para éste y tóxica para el organismo; la prueba de ello está también en que cuando el desarrollo de la flora microbiana deja de estar autorregulado por causas externas o causas internas, y unas especies predominan sobre otras en una forma a la que no está adaptado el organismo, la absorción insólita de productos heterólogos para cuya digestión no se cuenta con fermentos debidamente reforzados, determina una intoxicación por productos microbianos.

En el problema de las autointoxicaciones de origen intestinal a nosotros no nos interesa, por ser ajena a nuestro objeto la determinación del coeficiente tóxico del contenido excrementicio, ni tampoco la determinación química de los productos de que se compone; lo que a nosotros nos interesa hacer constar es que en ese contenido existen productos solubles microbianos, tóxicos muchos de ellos, que normalmente ingresan en el organismo sin agredirlo como si estuviera contra ello sólidamente vacunado, y que cuando esos productos aumentan extemporáneamente por modificarse el desarrollo de la flora microbiana fuera de lo común y regular bajo la acción de causas externas o internas, el organismo acusa sus agresiones como si no estuviese ahora vacunado en la misma forma que lo estaba antes por haber cambiado la cantidad o la cualidad, o las dos co-

sas a la vez, de los productos ingresados. El hecho acusa por parte del organismo una adaptación a una cierta flora bacteriana en el primer caso, y una manifiesta inadaptación en el segundo. Esa adaptación, y también esa inadaptación, demuestra palmariamente, si bien lo reflexionamos, el ingreso global de substancias vacinales, su incorporación en los plasmas, el reforzamiento de los fermentos que han de neutralizar las agresiones de las substancias heterólogas en la medida en que hayan sido reforzados y no más; en suma: la existencia de una vacunación preestablecida por la vía intestinal de una naturaleza en el fondo idéntica a la que experimentalmente preestablecemos por la vía parentérica. Con retrogradar a los primeros tiempos de la vida en que el tubo gastrointestinal se va adaptando laboriosamente, unas tras otras, a determinadas especies, comprenderemos que el organismo no está vacunado como lo está el adulto, razón por la cual se muestra incomparablemente más sensible que éste a las agresiones microbianas que le vienen de este lado.

El aparato digestivo y el aparato respiratorio son para el organismo dos fuentes continuas de substancias vacinales, de cuya incorporación resulta el reforzamiento de sus defensas contra las agresiones microbianas; mas para que como vacinales puedan considerarse, es menester que concibamos la inmunidad natural de una manera muy diferente de como la venimos concibiendo.

En la actualidad se entiende que las bacterias son fundidas por ciertas células autonómas o por ciertas propiedades de los humores, sean o no de origen celular, que eso todavía se discute, con objeto de preservar al organismo de su implantación y cultivo, como si la naturaleza, previsora de sí, le hubiese dotado de estos recursos para salvaguardarle de su acceso. Una vez disueltas esas bacterias, las defensas naturales ya cumplieron la misión que les fué

encomendada, y no hay que inquirir qué es de estas substancias específicas solubles que en el seno del organismo quedaron. Nadie se pregunta si son o no vacinales, si se incorporan o no en los plasmas, si refuerzan o no las defensas naturales contra los mismos gérmenes cuando el caso se repite. De ser inyectadas por la vía parenteral, no dudaríamos en afirmar que inmunizan; pero por solo el hecho de haber sido reducidas a materia soluble por la alexina o por los leucocitos, no se las concibe ya como vacinales, por partir del supuesto conceptual de que una cosa es la inmunidad natural y otra cosa es la inmunidad adquirida. Si esa materia no puede estimarse como vacinal, miradas las cosas desde este punto de vista, menos podrá considerarse como tales las substancias procedentes de las vías respiratorias o las vías digestivas. Encastillados en ese prejuicio, tan ilegítimo como infundado, ni siquiera se nos ocurre pensar que por una y otra vía recibe el organismo un caudal de substancias microbianas (cerrando los ojos a sus fuentes de origen y cerrándolos también a su destino ulterior), bien persuadidos de que, con saber que los humores funden las bacterias y los leucocitos las exterminan, ya conocemos en qué consisten las defensas naturales de la vida.

La observación nos pone a la vista hechos decisivamente demostrativos de que esas alexinas y esos fagocitos no bastan para impedir que el organismo se pudra. Los mismos leucocitos que defienden el epitelio intestinal defienden al peritoneo, la misma alexina baña a unos y a otros territorios celulares, siendo teóricamente iguales sus defensas, y a pesar de esta igualdad de defensas no nos admira que en un caso de perforación el peritoneo se infecte mortalmente bajo la acción de los mismos microbios que el tubo intestinal soporta impunemente. ¿No denuncia el hecho, por parte del intestino, una defensa mayor que por parte

del peritoneo? Lo propio cabe decir del aparato respiratorio. Las vías aéreas soportan impunemente la presencia de gérmenes que no soportaría el envolvente pleural, y de tal modo nos ciega la superstición mental de que sólo la alexina y el fagocito defienden a la pleura y al pulmón, que pasamos de largo ante el hecho que nos demuestra lo contrario.

Indudablemente la inmunidad natural no puede ser concebida como una función protectora de la materia viva; esa defensa no es adventicia; nace del hecho mismo de vivir, o, lo que es igual, de nutrirse a expensas de otro elemento también vivo. La fusión de las bacterias en los humores, o su apresamiento por los leucocitos, no protege a los elementos celulares por dificultar su acceso hasta ellos. El comensalismo que en los territorios más recónditos se nos pone de manifiesto algunas veces, y la pertinaz agresión de que son objeto los territorios celulares abiertos al medio ambiente, pudriría irremisiblemente la materia viva si no contase más que con esa protección exterior. Hay algo más que esto en el proceso de que resulta la inmunidad natural. De la misma manera que el germen que engloba el leucocito proliferaría en el seno del plasma en que anida si éste no crease fermentos que lo digieren y transforman en nutrimento, así la materia viva, moldeada en las texturas celulares o amorfa en los plasmas circulantes, sería la presa de los gérmenes si, como el leucocito, no crease fermentos que los resuelven en substancias alimenticias. El leucocito no se infecta con los gérmenes que apresa a condición de que se nutra con ellos; si por causa de *a* o *b* no puede digerirlos, es a su vez digerido por aquéllos, y una vida parásita se desarrolla en el seno de ese plasma inerte; su defensa no resulta del acto mecánico de englobar, sino del hecho químico de vivir. Esa célula libre es la imagen plástica de la defensa natural. Sin zumos defensivos, cuantas bacterias

contactan con los elementos celulares los penetrarían con la contigüidad progresiva de su vegetación, tal como sucede cuando esos zumos faltan o son inactivados; si esos zumos no se diluyesen en los humores circulantes, esos humores serían fácilmente convertidos en caldos suculentos de cultivo. Esas bacterias son substancias potencialmente asimilables, y con ellas se comporta la materia viva tal como se comporta con todas las substancias del mundo exterior reductibles a nutrimento; al fin y al cabo esas bacterias son albúminas, son hidratos de carbono, son cuerpos grasos fundamentalmente idénticos a los del reino vegetal; y como no concebimos una lucha entre el gluten y el fermento que lo desintegra, tampoco debemos concebirla entre el microbio y la materia viva. No lo entendemos así cuando miramos la inmunidad natural desde un punto de vista antropomorfo, imaginando una defensa y una agresión, meros productos de nuestra fantasía; de observar los hechos tales como son en la realidad objetiva, ni hay tal agresión ni hay tal defensa: no hay más que una transformación de la materia que ha de saturar las avideces químicas del elemento vivo. Ante el acto nutritivo, la materia microbiana no es más ni menos que una substancia incorporable como otra cualquiera; mas como quiera que, de no haber sido debidamente digerida para su asimilación, los elementos vivos que la contienen hubieran vegetado en el organismo, descomponiéndolo total o parcialmente, de ahí que, confundiendo el consecuente con el antecedente, concibamos que ese organismo que impide la vegetación se defiende de la misma, cuando es lo cierto que esa defensa que le atribuímos resulta del acto mismo de nutrirse. Mirar las cosas de otra manera es proceder como el físico antiguo cuando, no comprendiendo que el agua ascendía por un tubo vacío por la presión atmosférica, imaginaba que la naturaleza tenía *horror al vacío* y que ese horror la impulsaba.

Concebida la inmunidad natural como la resultante de una nutrición alimentada por substancias bacterianas, se nos hace fácilmente comprensible lo que hay de nativo en esa inmunidad y lo que hay de adquirido. El huevo, al germinar en el claustro materno, y el organismo naciente que intercambia con la materia exterior, se nutren en condiciones muy distintas; mas de los plasmas que se organizan en el primer caso, y de esos plasmas ya organizados al abrirse al comercio químico con el mundo exterior, no son desconocidas ciertas substancias específicas. La res preñada vacunada contra el carbunco vacuna a su vez el feto, suministrando a esa materia que se organiza substancia vacinal que confiere a sus plasmas la aptitud de crear fermentos idóneos para una determinada substancia heteróloga del mundo exterior que llamamos *B. anthracis*. Tal como ha sido incorporada esta substancia en los plasmas, confiriéndole una mayor aptitud digestiva de un determinado antígeno, debemos entender que lo han sido con cuantas substancias vacinales han pasado de la madre al feto, procedan de infecciones pasadas, procedan de las vías respiratorias, procedan de las vías digestivas; no sabemos ni cuáles son ni en qué cantidad han sido incorporadas; pero sí es lógico pensar que la suma de substancias específicas que confieren a la madre una cierta aptitud digestiva de las bacterias de que procedían, a cuyo estado lo llamamos inmunidad, han sido trasladadas al hijo, que las conserva hereditariamente, confiriéndole a su vez la aptitud de crear fermentos defensivos contra ciertos productos exteriores. Y he aquí lo que hay de verdaderamente nativo en la inmunidad natural, lo que en el organismo que nace se nos da como preestablecido. Los orígenes de esas bacteriolisinas nativas son los mismos que el de cuantos fermentos crea la materia plasmática a medida que se organiza; todos presuponen la incorporación de una determinada cantidad

de materia inerte elevada al potencial energético de materia viva, y como ese potencial es parcialmente liberable siempre que esa materia inerte reaparece de nuevo como materia incorporable, de ahí que entre el organismo y los materiales de que procede exista una suma de correspondencias exactas y precisas como las que se establecen entre las impresiones que reciben los sentidos y los objetos a que corresponden. Proponerse averiguar cómo el feto, vacunado por su madre contra el carbunco, reacciona de modo contra esa substancia específica que neutraliza su agresión y la transforma en inofensiva, es lo mismo que proponerse averiguar cómo esa materia inerte ha sido elevada al potencial energético de materia viva. Hoy por hoy ese propósito es un desvarío. Sólo sabemos que el hecho existe, y lo enunciamos bajo formas figuradas al decir que los plasmas, al reaccionar contra una determinada substancia antigénica, *proceden como si la conocieran*. Las bacteriolisinas en el organismo naciente, como cuantos fermentos en él existan, no son atributos espontáneos de la materia viva o hijas de una cosa oculta que así las impone ante la mirada del que las observa; ellas resultan de los mismos mecanismos que preestablecen la inmunidad adquirida; ellas presuponen, como ésta, la incorporación de una substancia específica, sólo que, por ignorar cómo ha sido dada y cuándo lo fué, se nos figura que es un don nativo de la materia viva, como si el hecho careciese realmente de precedentes determinantes sólo porque nosotros los desconocemos.

Los orígenes hereditarios que atribuímos a los fermentos bacteriolíticos de que resulta la inmunidad natural nos permiten comprender que pueden ser más débiles o fuertes por condiciones preestablecidas por la herencia misma, y nos permiten comprender a la vez cómo pueden ser reforzados cuando se establece un comercio activo entre el organismo y la materia ambiente. De cuanto hemos expues-

to con anterioridad se desprende claramente que los fermentos bacteriolíticos del organismo que se abre a la vida exterior se encuentran en la misma situacion que hemos descripto respecto del jugo gástrico cuando es estimulado a reobrar sobre un alimento desconocido. Como a este último, para digerir bien, le es forzoso distinguir un alimento de otro y adaptar su cualidad y su cantidad a la cantidad y composición del alimento ingerido; así, los primeros pueden reforzarse a condición de distinguir unas de otras las substancias bacterianas e incorporarlas, y así es como los plasmas llegan a conocerlas, creando, cada vez que determinados estímulos acusen su presencia, los fermentos reaccionales idóneos que las han de transformar en nutrimento. Si esos fermentos nativos no existen, la presencia de la materia heteróloga puede crearlos tal como la presencia del azúcar de caña crea la invertina, tal como la materia heteróloga, suministrada *ex ovo* o por la placenta, las creó en la materia viva en vías de organización. La inmunidad natural no es dada con tasa fija; ella aumenta con el desarrollo funcional; el organismo se fortalece contra las agresiones del medio a medida que se adapta a esas agresiones, y ello depende de que se vacuna contra ellas como el medio les suministre la primera materia; si ésta le falta, resta inerme, como aquellos marcianos de que nos habla Wells, y de que hice mención anteriormente.

He aquí, pues, cómo entre la muchedumbre de substancias de que se compone el organismo deben contarse las que proceden de las especies bacterianas por ser alimenticias como las demás. La incorporación de unas y otras determina unas mismas reacciones zymóticas respecto a los cuerpos de que originariamente proceden, comportándose en este punto la materia viva con perfecta unidad funcional; mas al comportarse con las bacterias tal como lo hace con el aceite o una grasa animal, con una albúmina proce-

dente de un vegetal o de una determinada especie animal, evita un daño ulterior (que no se produciría de no atacar ese aceite o esa albúmina) por impedir que esas bacterias arraiguen y vivan a sus expensas ocasionando su muerte. La materia inmunígena que nos defiende de esas infecciones se metaboliza como la que no nos defiende; ella se gasta más o menos, según sea, y por eso la inmunidad pasa si los mismos materiales de reparación no subvienen a ese desgaste. En los órganos en que ese metabolismo es más activo, las resistencias a la infección parecen ser mayores, tal como ocurre en el sistema nervioso y el muscular, grado de inmunidad local que no debe ser vinculado globalmente del coeficiente nutritivo, sino aisladamente de la materia inmunígena que, al desgastarse, libera mayor cantidad de fermentos defensivos.

Tales son las ideas, en buena parte nuevas, referentes a la inmunidad, así natural como adquirida, que deseaba exponer. En el transcurso de esta exposición, he procurado filiar, en la medida de lo posible, las varias teorías que sucesivamente se han formulado sobre tema tan interesante, poniendo de manifiesto cómo con la aparición de los hechos nuevos, que de buenas a primeras parecían destrabados o inconexos, se arruinan unas tras otras las concepciones personales, siempre con la mira de demostrar que el razonamiento sobra cuando la experiencia falta. Así, hemos visto cómo aquella primera idea de la adición emitida por Chauveau, tan amplia y sólidamente probada por la investigación francesa, quedó como un germen infecundo cuando la personalísima concepción fagocitaria orientó por vías falsas la resolución del problema de la inmunidad, y cómo ese mismo germen se abrió con eflorescencia exuberante cuando la investigación, de nuevo reencauzada, se preguntó qué se hace de la substancia vacinal que el microbio deja en el organismo, enlazando el hecho solitario de otros he-

chos que lo soldaron de nuevos eslabones. Entonces el problema de la inmunidad fué relacionado con el problema de la nutrición, y la concepción fagocitaria fué considerada como un episodio interesante de la inmunidad, nada más que como un episodio, ya que en la hipótesis de que el organismo careciese de fagocitos, sería, como ahora, inmunizable.

Así, llegamos hasta Ehrlich, quien concibe la inmunidad adquirida como un simple resultado de la nutrición por substancias inmunígenas; mas el proceso de esa nutrición es descrito en forma tan sobradamente imaginativa, que en nada se parece a la nutrición general de que nos hablan los fisiólogos. Nunca habían éstos sospechado que el organismo tuviese necesidad de crear substancias específicamente antitóxicas para neutralizar ciertos tóxicos; siempre habían creído que su destrucción era funcional. Tampoco habían sospechado que las acciones zymóticas se ejerciesen de una manera tan compleja como en esta teoría se supone. Si la bacteriolisina es un fermento, ellos entienden que obra sobre la bacteria en condiciones adecuadas a su acción como la pepsina sobre la albúmina o la amilasa sobre el engrudo de almidón; considerar la lisis de estas bacterias como el resultado de la conjunción de la alexina con la substancia específica, es concebir la acción de los fermentos desde un punto de vista muy distinto de como ellos la conciben. En el cuerpo doctrinal de la ciencia fisiológica no han sido integradas como conquistas definitivas ni la concepción de los anticuerpos, ni esa nueva concepción de los fermentos. Por otra parte, los fisiólogos se han mantenido en la mayor reserva respecto al modo como concibe Ehrlich la incorporación de la materia alimenticia en los receptores celulares. Ellos partían de antiguo del sano principio de que esa materia, para llegar a ser realmente alimenticia o asimilable, debía ser convenientemente preparada por los fermentos

digestivos, y de día en día se han ido penetrando más profundamente de que ni aun así llega a serlo, al advertir que a través del epitelio intestinal, sistema linfático e hígado sufría nuevas modificaciones. Su acceso al medio interno venía muy dificultado. La naturaleza de ese medio es concebida como el producto complejísimo de una elaboración celular en la que se mezclan los productos de las secreciones internas, los productos reabsorbidos de las secreciones externas y los productos de la catabolia, todos ellos sabiamente autorregulados. Supuesta esa concepción tan cerrada y restrictiva del medio interno en el que viven los elementos celulares y del que sacan los materiales de renovación, se hace difícilmente comprensible cómo la materia inmunígena, idéntica a la materia alimenticia, ingresada por la vía parentérica, podía ser directamente fijada en los receptores celulares sin preparación de ninguna clase. Ese modo de ver las cosas resulta muy simplista para quien abarca el problema en toda su enorme complejidad. Tal como ingresa esa materia, no es alimenticia; esa materia es inasimilable. El descubrimiento de las secreciones internas indujo a los fisiólogos a ampliar el concepto de la digestión; ella no acaba en el tubo digestivo: se continúa, bajo una u otra forma, dondequiera existen elementos vivos. Ante la materia ambiente, la célula reacciona creando zumos que la modifican. El metabolismo, la suma infinita de transformaciones por que pasa la materia viva, ya en la intimidad de las células, ya fuera de ellas, son explicadas por esas digestiones. Con esas nuevas orientaciones, los fenómenos íntimos de la nutrición fueron investigados bajo la inspiración de un criterio muy distinto del que anteriormente se tenía. Abderhalden es quien mejor sistematiza las nuevas tendencias, vinculándolas en principios metodológicos a modo de puntos de partida que prefijan la vía que hay que seguir.

Mientras así cambian los puntos de vista respecto al modo como hemos de plantearnos el problema de la nutrición y el modo como hemos de entenderla en sus líneas más salientes, la teoría de la nutrición especial obtenida por los cuerpos inmunígenos subsiste imperturbablemente, como si no estuviese plenamente demostrado que el hecho en que se basamenta es falso, como falsas son las consecuencias que del hecho derivan. A mí me parece que su revisión se impone; a mí meparece que ya debió haberse hecho, poniendo de manifiesto que la nutrición por los cuerpos inmunígenos, tal como la describe Ehrlich, en nada se parece a la nutrición que nos describen los fisiólogos. Los sabios, sin embargo, están tan ocupados en sus propios trabajos, que no se distraen con la revisión crítica de los ajenos cuando no les perjudican, y dejan que el tiempo depure la verdad.

Un interés muy personal me ha movido a emprender esa obra de revisión. Desde muchos años llevo publicados, en buena parte con la colaboración de Pi y Suñer, trabajos demostrativos de que los elementos celulares contienen *in vivo* y *post mortem* zumos bacteriolíticos, y estos trabajos, a pesar de haber sido comprobados por experimentadores que nos han reconocido la prioridad y por experimentadores que los han publicado como originales, no han sido integrados como doctrina científica, mientras que otros trabajos nuestros de menor fuste son citados en los libros de Bacteriología. Al inquirir la razón de semejante anomalía, tardíamente hemos venido a comprender que esas bacteriolisinas de que nosotros hablamos no encajan dentro de las ideas reinantes, pues no hay modo de conciliar la naturaleza de estos fermentos con la concepción actual de la alexina; y como parecen una pieza suelta que no puede engranar con las demás dentro de las teorías imperantes acerca de la inmunidad, se prescinde de ellas. De ahí la necesidad

de revisar estas teorías hasta llegar a demostrar que no son nuestras bacteriolisinas las que sobran: lo que en realidad sobra es la concepción de esa alexina, que ni es lo que de ella afirma una teoría montada *a priori*, ni sirve para la defensa del organismo como esa teoría supone.

ÍNDICE

Páginas.

Capítulo I.—Cómo se planteó el problema de la desinfección intraorgánica en la primera época de la doctrina panspermista.—Su fracaso.—Cómo se plantea en la actualidad.—Objeto de este ensayo..... 5

Capítulo II.—Cómo se planteó Pasteur el problema de la vacunación.—Su teoría de la substracción.—Observación de Chauveau y teoría de la adición.—Papel que atribuye por primera vez Charrin a los productos solubles del microbio en la patogenia de la infección.—La vacunación por medio de estos productos.—Vacunación química de la septicemia gangrenosa y el carbunco sintomático.—Pasteur acepta la teoría de la adición, y en ella funda la explicación de la vacunación antirrábica..... 9

Capítulo III.—Aparición de Metchnikoff.—Fagocitismo.—Las defensas orgánicas explicadas con un criterio finalista.—Ese criterio es contrario al de la ciencia experimental..... 13

Capítulo IV.—Propiedades bactericidas descubiertas en el suero sanguíneo.—Orígenes que Metchnikoff atribuye a las substancias bactericidas.—Observación de Roux.—Suero no bactericida para el germen que determina una infección a la que es refractario el animal.—Cómo el suero de la sangre del perro, que no es bactericida para el B. anthracis, pasa a serlo.—La escuela humoral y la escuela solidista no tienen razón de ser dentro de un recto criterio fisiológico.—Pluralidad de origen de las alexinas señalada por Ehrlich.—Bacteriolisinas obtenidas con la maceración salina de la pulpa esplénica, renal, hepática, ganglionar, nerviosa, etc.—Bacteriolisinas del jugo tiroideo y muscular obtenidas por medio del prensado.—Liberación *in vivo* de las bacteriolisinas por medio de las inyecciones salinas.—Medición de la plasmolisis determinada por estas inyecciones por medio de la crioscopía.—No se comprueba la bacteriolisis en los tejidos vivos con la inyección parenquimatosa de cultivos, excepción hecha del riñón para con el vibrión colérico.—Conclusiones..... 16

Capítulo V.—La vacunación química concebida como esterilización del terreno.—Propiedades descubiertas en el suero de los animales vacunados.—Caracteres de las bacteriolisinas creadas con la inmunidad adquirida.—Las antitoxinas.—Descubrimiento de la sueroterapia.—Sueros citolíticos.—Aptitud digestiva que adquiere el organismo para todos los cuerpos extraños que le son importados, sean albuminoideos, hidrocarbonados o grasas.—Transformación de las substancias

Páginas.

extrañas importadas al seno del organismo en substancia propia.—La inmunidad como el resultado de la nutrición por medio de productos microbianos..... 27

Capítulo VI.—Las transformaciones químicas que experimentan los productos microbianos nos son desconocidas.—Valor de la teoría de las cadenas laterales aplicada por P. Ehrlich a la nutrición inmunígena.—Punto de partida de esta teoría.—Finalidad de las digestiones gastrointestinales.—Finalidad fisiológica de los fermentos defensivos,—Identificación de las bacteriolisinas con los fermentos defensivos.—Reforzamiento de las bacteriolisinas específicas en presencia del antígeno y modificaciones físicoquímicas que en él determinan.—La nutrición por los cuerpos inmunígenos según la teoría de Ehrlich.—Falsedad del hecho sobre que esta teoría se funda.—Concepto general de la digestión según Abderhalden.— La inmunidad adquirida considerada como el resultado de la nutrición por los cuerpos inmunígenos o como el resultado de la digestión de estos cuerpos.—Cómo la toxina es transformada en nutrimento.—Función antitóxica que resulta de la acción de los fermentos defensivos sobre la toxina.—Naturaleza de esta función..... 35

Capítulo VII.—Resumen de lo expuesto en los capítulos anteriores.—Cómo explican las teorías reinantes la bacteriolisis específica.—Falso supuesto en que se apoya esta explicación.—Cómo pasan a ser alimenticias las substancias heterólogas por medio de su digestión.—Agentes de esta digestión.—Naturaleza de los fermentos.—Base de su clasificación.—Parentesco de la materia viva con la materia heteróloga. El estímulo de la materia heteróloga y la reacción zymótica.—Adaptación de los fermentos a la naturaleza química del producto que digieren.—La materia bacteriana es digerida y nutre como todas las restantes materias heterólogas.—Defensa que de esta nutrición resulta. Cómo pasan a inofensivas las especies patógenas.—Cómo pasaron a serlo las saprofíticas.—Las defensas orgánicas resultan de una adaptación nutritiva al medio bacteriano que suministra elementos de reparación.—Normas en que se apoya la doctrina de la adaptación.—Cómo explican las defensas en la inmunidad adquirida las teorías reinantes.—En qué se basa esta explicación.—Necesidad de interpretar los hechos fisiológicamente..... 52

Capítulo VIII.—La inmunidad como adaptación nutritiva.—Estudio de los medios con que cuenta el organismo para adaptar la materia bacteriana a la materia viva.—Zymasas humorales digestivas de las bacterias.—Su origen celular.—Zymogenia celular.—Distinción entre el plasma y el suero sanguíneo.—Paso de las substancias plasmáticas al suero a través del coágulo.—Bacteriolisis y fermentos bacteriolíticos. Cómo estudian el bioquímico y el fisiólogo la digestión de un producto, y cómo puede estudiar el inmunólogo la digestión del producto bacteriano.—Digestión de las especies saprofíticas.—Digestión de las bacterias patógenas de virulencia degradada.—Digestión y asimilación del antígeno pestoso.—A qué llamamos *substancia específica*.—Su

Páginas.

liberación al medio interno y reforzamiento de su acción zymótica.—Naturaleza de la función antitóxica que de su acción digestiva resulta.—La substancia específica y la *matière empêchante*.—Síntesis de lo expuesto.—Inmunidades particulares.—El problema que con ellos se plantea es en la actualidad insoluble.—La adaptación de los fermentos gastrointestinales.—La constitución de lo que llamamos materia viva.—Concepción dinámica de la adaptación..... 74

CAPÍTULO IX.—Defensas naturales que preservan la materia viva de la infección o la putrefacción.—Estas defensas resultan del acto de nutrirse la materia viva con las substancias bacterianas.—Bacterias inofensivas y bacterias patógenas.—Inactivación de los fermentos bacteriolíticos por las bacterias patógenas.—La muerte local o general de la materia viva es la condición determinante de la infección o la putrefacción.—Valor de la teoría de las defensas físicas.—Comensalismo.—Las resistencias individuales a una infección no dependen del coeficiente nutritivo.—Variación cualitativa de estas resistencias según los individuos.—Causas de que resulta.—Estado patógeno y estado saprofítico de las bacterias.—Persistencia de las substancias específica o vacinal en las especies saprofíticas.—Vías de ingreso de estas substancias al organismo en estado natural.—Absorción de las bacterias del medio ambiente por el aparato respiratorio y sus efectos vacinales.—Defensas locales de este aparato.—Defensas locales de la boca. Adaptación de los fermentos defensivos del epitelio intestinal a la flora microbiana.—Substancias vacinales que suministra al organismo la absorción intestinal.—Defensa del intestino.—En qué sentido la inmunidad natural puede considerarse como nativa y cómo se adaptan las variantes individuales a las variaciones del medio..... 110

457403 QR181 T8

Turro

BIOLOGY LIBRARY

UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY